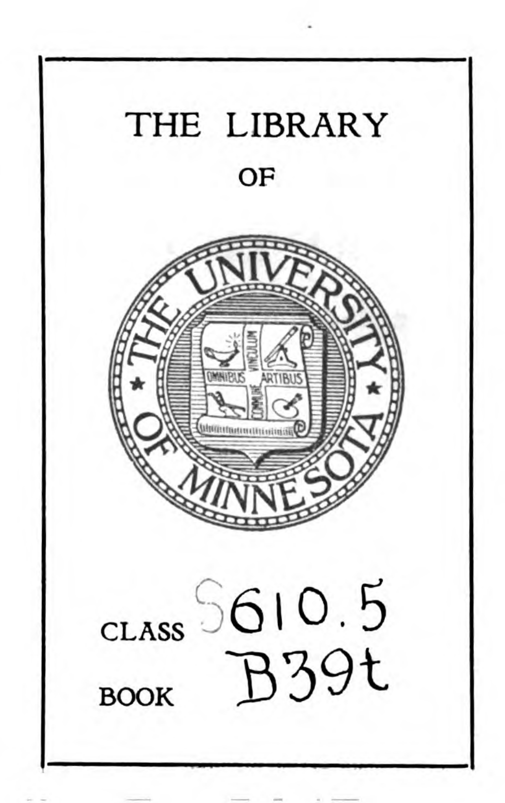
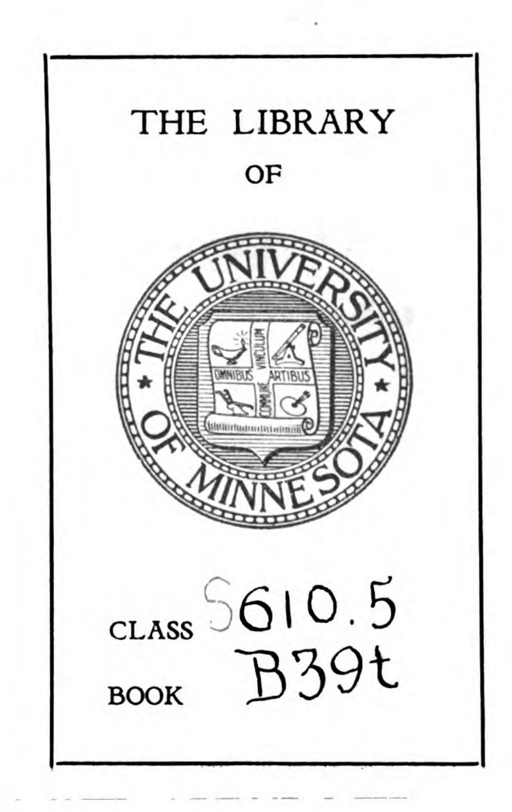

THE UNIVERSITY OF MINNESOTA
OMNIBUS
VINCULUM
ARTIBUS
COMMUNE


THE LIBRARY
OF
THE UNIVERSITY OF MINNESOTA
OMNIBUS ARTIBUS COMMUNE VINCULUM
CLASS S610.5
BOOK B39t


Digitized by Google



Klinische Beiträge

Beiträge
zur
Klinik der Tuberkulose
und spezifischen Tuberkulose-Forschung.

Unter Mitwirkung der Herren

Professor Dr. H. Arnsperger (Dresden), Prof. Dr. Aschoff (Freiburg i. Br.), Exz. Wirkl. Geh.-Rat Prof. Dr. v. Behring (Marburg), Prof. Dr. Bettmann (Heidelberg), Dr. F. Blumenfeld (Wiesbaden), Professor Dr. Bruns (Marburg), Prof. Dr. de la Camp (Freiburg), Prof. Dr. Eber (Leipzig), Geh. Hofrat Prof. Dr. Fleiner (Heidelberg), Prof. Dr. Gaupp (Tübingen), Dozent Dr. Hamburger (Wien), Reg.-Rat Dr. Hamel (Berlin), Prof. Dr. Hammer (Heidelberg), Dr. Haenisch (Hamburg), Professor Dr. Hegener (Hamburg), Prof. Dr. v. Hippel (Halle a. S.), Prof. Dr. Hirsch (Göttingen), Prof. Dr. Jacoby (Heidelberg), Prof. Dr. Jurasz (Lemberg), Prof. Dr. A. Kayserling (Berlin), Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Kirchner (Berlin), Prof. Dr. Köhler (Holsterhausen), Dr. Krämer (Böblingen-Stuttgart), Med.-Rat Prof. Dr. Küttner (Breslau), Prof. Dr. Magnus (Utrecht), Prof. Dr. Much (Hamburg), Oberarzt Dr. Nehrkorn (Elberfeld), Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Ostertag (Berlin), Prof. Dr. Petruschky (Danzig), Prof. Dr. Paul H. Roemer (Greifswald), Prof. Dr. Roepke (Melsungen), Prof. Dr. Sahli (Bern), Prof. Dr. A. Schmidt (Halle), Prof. Dr. Schoenborn (Heidelberg), Prof. Dr. Schottländer (Wien), Dirig. Arzt Dr. Schröder (Schömberg), Prof. Dr. Schwalbe (Rostock), Prof. Dr. Soetbeer (Giessen), Chefarzt Dr. Lucius Spengler (Davos), Dr. Carl Spengler (Davos), Prof. Dr. H. Starck (Karlsruhe), Prof. Dr. W. v. Starck (Kiel), Prof. Dr. Stöckel (Kiel), Prof. Dr. N. Ph. Tendeloo (Leiden), Prof. Dr. Völker (Heidelberg), Prof. Dr. Vulpius (Heidelberg), Geh. Reg.-Rat Dr. Weber (Berlin), Prof. Dr. Wenckebach (Strassburg)

herausgegeben und redigiert von

Professor Dr. Ludolph Brauer.

Band XXXIV.

Mit 7 Tafeln und 272 Textabbildungen.



Würzburg.
Verlag von Curt Kabitzsch,
Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler.
1915.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.



Inhalt des XXXIV. Bandes.



Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Ausgeführt mit Unterstützung des Königlich Preussischen Ministeriums des Innern und der Lupuskommission des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. Gräfin von Linden,

Vorst. des parasitologischen Labarotoriums der Universität Bonn.

I.

Es war schon im vergangenen Jahre meine Absicht, die Ergebnisse meiner Versuche zur Chemotherapie der Tuberkulose, deren erste Resultate ich in Bd. XXIII dieser Zeitschrift kurz berichtet habe und die verschiedentlich der Gegenstand von Vorträgen gewesen sind, eingehend zu bearbeiten und zu veröffentlichen. Erst jetzt ist mir die Ausführung dieses Planes möglich geworden, weil die Fortführung der Versuche mir die Sichtung des immer grösser werdenden Materials erschwert, und andere Verpflichtungen mich daran verhindert haben, die zusammenfassende Arbeit zum Abschluss zu bringen. Diese Verzögerung ist aber für die Klärung der Fragen, die hier ihrer Entscheidung entgegengeführt werden sollen, nur förderlich gewesen, da Experimente, die damals noch im Gange waren, inzwischen zu Ende geführt worden sind und neue Versuche zur Bestätigung der früheren Erfahrungen und zum theoretischen Verständnis der Kupfer- und Methylenblauwirkung wesentlich beigetragen haben. Das gilt auch von den Erfahrungen, die in der Zwischenzeit mit der Kupfertherapie bei den tuberkulösen Erkrankungen des Menschen gewonnen wurden und die eine weitere Stütze für die Richtigkeit dessen bilden, was von mir in vitro und im Tierversuch beobachtet worden ist.



Ich werde in meiner Darstellung mit dem Verhalten des Tuberkelbazillus gegenüber Kupfer- und Methylenblausalzen ausserhalb und innerhalb der Kultur beginnen und hierauf zu der Besprechung der Tierversuche übergehen.

Ich möchte nicht verfehlen, an dieser Stelle der Lupuskommission des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose und einem hohen Königlich Preussischen Ministerium des Innern, durch deren Unterstützung diese Forschungen möglich wurden und deren Fortsetzung möglich ist, meinen ehrerbietigsten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Ein grosser Anteil an dieser Arbeit gebührt meinen langjährigen Mitarbeiterinnen, Frau Justizrat Schenk und Fräulein Zenneck. Frau Schenk hat mir in aufopferungsvollster Weise bei der Pflege der Tiere und der Verarbeitung des Materiales zur Seite gestanden. Die vortrefflichen Abbildungen sind das Werk von Fräulein Zenneck. Die photographischen Aufnahmen sind in der photographischen Abteilung der Farbenfabriken durch Herrn Dr. Kieser hergestellt worden, und ich spreche Herrn Dr. Kieser für seine liebenswürdige, mir so wertvolle Mühewaltung und den Farbenfabriken für ihre grosse Bereitwilligkeit zur Förderung meiner Arbeiten beizutragen, meinen wärmsten Dank aus. Sr. Exzellenz Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. P. Ehrlich in Frankfurt a. M. und Herrn Professor Dr. Kolle in Bern bin ich für die gütige Überlassung von Tuberkelbazillenstämmen zu grossem Dank verpflichtet.

Versuche zur Feststellung der Affinität und der Giftigkeit von Methylenblau- und Kupferpräparaten für den Tuberkelbazillus.

Wenn ein chemischer Körper auf einen lebenden Organismus einwirken soll, so muss der lebende Organismus in erster Linie Neigung zeigen, den chemischen Körper in Lösung in sich aufzunehmen. Ist das Lebewesen ein Parasit, dessen Entwickelungslauf sich in dem Organismus eines Wirtstieres abspielt, so kann ein Einfluss auf den Parasiten nur dann zustande kommen, wenn das von ihm dargestellte chemische System eine grössere Affinität zu dem fraglichen in den Wirtsorganismus eingeführten Körper zeigt, als das System des Wirtsorganismus selbst. Die Beeinflussung eines solchen Parasiten wird um so augenfälliger sein, je grösser und je spezifischer seine Verwandtschaft zu dem chemischen Körper ist, mit anderen Worten, je mehr er davon in sich aufspeichern kann und je energischer er ihn aus anderen Verbindungen oder Lösungen an sich reisst. Diese Gesichtspunkte sind, wie



Ehrlich in seiner „Chemotherapie der Spirillosen" eingehend klargelegt hat, ausschlaggebend für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes, dessen Aufgabe es ist, Krankheitserreger irgendwelcher Art in dem von ihnen befallenen Organismus abzutöten. Eine weitere Forderung, die an eine zur medikamentösen Behandlung geeignete Substanz gestellt werden muss, ist es ferner, dass die physiologische Wirkung, die der in den kranken Organismus eingeführte Stoff auf den Parasiten ausübt und dessen Absterben zur Folge hat, nicht in gleicher oder gar in verstärktem Grade in den Körperzellen des Wirtes zur Entfaltung komme. Die Giftigkeit des als Medikament verwendeten Mittels muss für den Organismus des Parasiten grösser sein als für den des Wirtes.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche wurden gemacht, um von diesen Gesichtspunkten aus die Beziehungen der Methylenblau- und Kupfersalze zu dem Tuberkelbazillus klarzulegen.

Dass der Tuberkelbazillus zu den Salzen des Methylenblaus und des Kupfers eine ausgesprochene Verwandtschaft besitzt, ging bereits aus den Beobachtungen hervor, die ich noch gemeinschaftlich mit Finkler 1910 gemacht habe. Wieweit indessen diese Verwandtschaft eine spezifische sei, musste durch weitere Experimente, namentlich auf künstlichem Nährboden, festgelegt werden.

Zuerst prüfte ich das Verhalten von Tuberkelbazillen, wenn sie in wässerige Methylenblau- bzw. Kupferlösungen verschiedener Konzentration gebracht wurden.

A. Versuche mit Methylenblau.

Wirkung in Tuberkelbazillenaufschwemmungen.

Versuch 1. Es wurde eine Lösung von Methylenblau medicinale verwendet, die in 100 ccm Aq. dest. 8 mg Farbstoff enthielt. Von dieser Methylenblaulösung wurde $^1/_2$ ccm mit 1 ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung = 1 mg Tuberkelbazillen in einem Serumröhrchen, vermischt. Die Konzentration des Methylenblaus in dem Röhrchen entsprach jetzt annähernd der Konzentration des Farbstoffes, die bei der Behandlung der Tiere im Blut entsteht, wenn wir annehmen, dass die ganze unter die Haut eingespritzte Methylenblaumenge im Blute kreist und nicht an Ort und Stelle fixiert wird. In 1 ccm der Mischung waren nach Zusatz der Tuberkelbazillenaufschwemmung $\frac{0,00004}{3} = 0,000013$ g Farbstoff enthalten, während dem Tiere bei der Behandlung für gewöhnlich $^2/_{10}$ ccm einer 2 : 1000 methylenblauhaltigen Lösung in 20 g Blut zugeführt wird, so dass auf 1 ccm



Blut berechnet die Verdünnung = 1 : 100000 beträgt, demnach etwas niederer ist als im Serumröhrchen. Drei in dieser Weise vorbereitete Serumröhrchen wurden in den Wärmeschrank bei 28° verbracht.

Nach 10 Minuten hatten sich die Bakterien bereits hellblau gefärbt, nach 2½ Stunden erschienen sie dem unbewaffneten Auge deutlich blau. Unter dem Mikroskop waren sie bei schwacher Vergrösserung blassblau, bei Immersion betrachtet, hellte sich die Farbe noch mehr auf. Bei vereinzelten Bakterien konnte man rotviolette Körnelung unterscheiden, da wo die Bakterien noch in Bündeln verklebt waren, erschienen diese mehr diffus gefärbt, aber heller und dunkler gestrichelt. Nach der Ziehlschen Methode zeigten sich die Bakterien nicht mehr gut färbbar. Es hatte den Anschein, als ob die Bakterien grossenteils miteinander verschmolzen wären. Die Bakterienbündel bestanden zum Teil aus feinen blassrotgefärbten Bakterienresten, dunkler gefärbten gequollenen Formen, und blaurot gefärbten Membranen, in denen keine abgegrenzten Stäbchen mehr zu erkennen waren (vgl. Tafel I, Fig. 1).

Nach 19 Stunden zeigten sich die Bakterienmassen auch bei Immersion deutlich blau gefärbt, sie liessen jetzt deutliche Strichelung erkennen, die rotviolett gefärbt waren. In den nach Ziehl gefärbten Präparaten waren in den violettrötlichen säurefesten Massen kaum noch intensivrote Stäbchen zu finden, von den Tuberkelbazillen waren aber dunkelrot gefärbte Körner zurückgeblieben (vgl. Tafel I, Fig. 5).

Nach 42 Stunden erschienen die Bakterienmassen auch bei Immersion tief blau, und es fanden sich zahlreiche dunkelrotviolett gefärbte verkrüppelte Formen. In den nach Ziehl gefärbten Präparaten waren von den Bakterien noch braunrote Körner vorhanden (vgl. Tafel I, Fig. 3, 4).

Der Versuch zeigt somit, dass die Tuberkelbazillen das Methylenblau aus wässeriger Lösung auch bei grosser Verdünnung rasch in sich aufnehmen, und dass die Bakterien durch die Berührung mit dem Farbstoff degenerieren und ihre Säurefestigkeit verlieren.

Versuch 2. Durch einen zweiten Versuch suchte ich zu entscheiden, ob die Schnelligkeit und die Intensität der Farbstoffaufnahme mit der Konzentration des Farbstoffes proportional sei, oder ob die Vitalfärbung der Bakterien sich in weniger konzentrierten Lösungen leichter vollziehe als in konzentrierteren.

Die Anordnung des Versuches war die folgende: In sechs Serum- bzw. Reagenzröhrchen wurden gleiche Mengen von einer Tuberkelbazillenkultur verbracht. Je drei Röhrchen bildeten eine Versuchsreihe und jedes Röhrchen derselben Versuchsreihe enthielt dieselben



Farbstoffmengen (dieselbe Zahl von Farbstoffionen), aber in verschiedener Verdünnung. Der Farbstoffgehalt der beiden Versuchsreihen war dagegen verschieden. Es enthielten

1. Reihe:

	I_1	I_2	I_3	
Jmbl:	1:1000	1:10000	1:100000	1/10 mg Farbstoff in 1000 bis
ccm:	0,1	1	10	100000facher Verdünnung

2. Reihe:

	II_1	II_2	II_3	
Jmbl:	1:100000	1:1000000	1:10000000	1/1000 mg Farbstoff in
ccm:	0,1	1	10	100000 bis 10000000-facher Verdünnung.

Es ergab sich: In I_1, I_2 und in II_3 färben sich die Bakterienhäufchen am Rande momentan diffus blau.

Sämtliche Röhrchen kommen bei 37° in den Brutschrank. Nach 2 1/2 Stunden sind die Bakterien in I_1 tief blauschwarz gefärbt, die Lösung ist gegenüber der Kontrolle, die von jeder Verdünnung zum Vergleich ebenfalls im Brutschrank steht, aufgehellt.

In I_2 schweben die Bakterien teils an der Oberfläche, teils liegen sie am Boden des Röhrchens. Die in den oberen Schichten schwimmenden Bakterien sind scharf blau gefärbt, und es gehen von den Bakterienhäufchen dunkelblaue Schlieren aus, die nach unten flottieren. Die auf dem Grund liegenden Bakterienklümpchen erscheinen weniger scharf gefärbt als die an der Oberfläche und haben die sie umgebende Flüssigkeit entfärbt. Es ist also hier eine Reduktion des Farbstoffes durch die Tuberkelbazillen eingetreten.

In I_3 und II_1 sind die Bakterien am Rande der Häufchen hellblau getönt, in den Verdünnungen II_2, II_3, die dieselbe Farbstoffmenge wie II_1 enthalten, ist keine Färbung der Bakterien zu erkennen.

Nach 14 Stunden.

1. Reihe: I_1. Die Bakterienklumpen sehen dunkelblau aus. Die Flüssigkeit ist noch mehr entfärbt. Um die Farbe der Flüssigkeit im Versuchsglase herzustellen, muss der Kontrolle das doppelte Volumen an Wasser zugesetzt werden. Es ist also: $1 + 2\,H_2O$ im Effekt gleich wie 1 + Tb. 16 Stunden, bei 37°.

Die Bakterien haben danach 1/20 mg Farbstoff absorbiert. Die Flüssigkeit im Versuchsröhrchen hat ausserdem einen gelblichen Ton angenommen.



I_2. Die vorher oben schwimmenden Bakterienklümpchen sind zu Boden gesunken. Sie sind jetzt alle ziemlich gleichmässig blau gefärbt, aber weniger dunkel als in der höheren Konzentration. Auch die Entfärbung der Flüssigkeit in dem Gläschen ist nicht so auffallend wie in I_1.

I_3. Die Bakterien sind hellblau gefärbt, und zwar erscheint die Färbung die Klümpchen ganz und gleichmässig zu durchdringen und nicht mehr am Rande angehäuft zu sein, wie bei den Bazillenhaufen in I_1 und I_2. Auch die Lösung ist der Kontrolle gegenüber heller geworden, es ist aber der Grad der Entfärbung schwerer zu schätzen als bei I_1. Auch in diesem Röhrchen hat die Flüssigkeit einen gelblichen Ton angenommen, und zwar besonders am Grund, wo die Bakterien liegen.

2. Reihe: II_1. Die Bakterien sind hellgrün-bläulich gefärbt, aber nicht ganz gleichmässig, einzelne Stellen sind noch weisslich. Der Lösungsflüssigkeit ist aller Farbstoff entzogen, sie hat einen gelblichen Ton angenommen.

Der von den Bakterien der Farbstofflösung entrissene Farbstoff beträgt $^1/_{1000}$ mg Jodmethylenblau.

II_2. Obwohl in der Flüssigkeitsmenge derselbe Farbstoffgehalt vorhanden ist, so erscheinen die Bakterien dennoch sehr viel heller grünlich als in II_1. Trotzdem ist auch hier die Lösungsflüssigkeit ganz entfärbt und hat gelblichen Farbenton. Die anscheinend weniger intensive Färbung der Bakterien gegenüber den Bakterien in II_1 ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass der Farbstoff sich gleichmässiger in den Bazillenhaufen verteilt hat und weniger in den Randschichten liegen geblieben ist.

II_3. In dieser stärksten Verdünnung ist eine Verfärbung der Bakterien nur an den Randschichten der einzelnen Häufchen wahrzunehmen. Der Versuch ergibt noch deutlicher als der erste, dass die Tuberkelbazillen eine ausgesprochene Verwandtschaft zum Methylenblau haben und eine den Farbstoff in schwacher Konzentration enthaltene Flüssigkeitsmenge vollkommen entfärben können, indem sie den Farbstoff in sich aufspeichern.

Handelt es sich um gleiche Farbstoffmengen in verschieden starker Verdünnung, so färben sich die Bakterien in höher konzentrierten Lösungen schneller und für das Auge intensiver als in weniger stark konzentrierten. Es macht aber den Eindruck, als ob in bestimmter Verdünnung, hier in der zweithöchsten, der Farbstoff besser in das Innere der Bakterienhäufchen eindringen würde als bei stärkerer Konzentration.



Wirkung auf Tuberkelbazillen in der Kultur bei Überschichtung derselben mit Jodmethylenblaulösungen.

Es schien mir von Wichtigkeit zu sein, das Verhalten von Tuberkelbazillen auch unter normaleren Verhältnissen, d. h. in der Kultur kennen zu lernen, wenn sie mit Jodmethylenblaulösungen überschichtet wurden. Es war von vornherein anzunehmen, dass die kräftig entwickelten Kulturen, wenn sie den schädigenden Einflüssen ausgesetzt sein würden, während sie sich auf ihrem normalen Nährboden befinden, ihre Vitalität länger bewahren würden als einzelne kleine Bakterienhäufchen, denen nur die Farbstofflösung als Substrat zur Verfügung steht. Die Versuche ergaben auch bei dieser Anordnung sehr interessante Anhaltspunkte über den Einfluss, den die Gegenwart von Methylenblau auf den Tuberkelbazillus ausübt.

Versuchsanordnung:

30 ccm einer Farbstofflösung mit 1 : 1000 Farbstoffgehalt wurde auf eine sehr üppig gewachsene 5 Monate alte Tuberkelbazillenkultur des Typus humanus, Stamm Ehrlich, gegossen. Die Flüssigkeit füllte den Luftraum des Kulturröhrchens bis 1 cm unterhalb des Wattestopfens aus. In gleicher Weise wurde mit einer ebenfalls sehr kräftig gewachsenen, aber erst 1 Monat alten Tuberkelbazillenkultur verfahren. Beide Kulturen wurden mit einem, mit derselben Farbstofflösung gefüllten sterilen Nährboden und einem nur Farbstofflösung enthaltenden Kontrollröhrchen in den Brutschrank bei 37° gebracht.

Nach 22 Stunden waren die Kolonien der 5 Monate alten Kultur tief blau gefärbt, in der jüngeren Kultur waren nur die obersten Kolonien blau, die unteren hatten einen Stich ins Rötliche bekommen. Bei beiden Kulturen erschien, wenn sie gegen das Licht gehalten wurden, die untere Hälfte der Flüssigkeitssäule — der Teil, der sich über der Hauptmasse der Bakterien befand — entfärbt, während sich die obere Hälfte der Lösung unverändert blau erhalten hatte. Von beiden Kulturen wurde die Farbstofflösung abgegossen. Nachdem Luft in die Kulturgläser eingedrungen war, blieben die Tuberkelkolonien der älteren Kultur blau, während die vorher ungefärbten der jüngeren Kultur in der Mehrzahl auch tiefblau wurden, nur einzelne sehr dicke Kolonien blieben rötlich. Die abgegossene Flüssigkeit aus Kultur 1 = Augustkultur hatte einen grünlichblauen, die aus Kultur 2 = Dezemberkultur, einen rötlichblauen Ton angenommen.



Verglichen mit den beiden Kontrollösungen hatten beide über den Tuberkelbazillen gestandenen abgegossenen Farbstofflösungen an Intensität der Färbung verloren, am meisten entfärbt war die Lösung über der älteren Kultur (Gewicht der auf ihr gewachsenen Tuberkelbazillen in lufttrockenem Zustand = 20 mg, gegen 8 mg bei der jüngeren Kultur). Auch der Nährboden, der frei von Bakterienwachstum war, hatte etwas Farbstoff absorbiert.

Das Mass der Farbstoffabsorption in den verschiedenen Röhrchen war folgendes:

Es haben gleiche Farbenintensität:

5 ccm Kontrollflüssigkeit	+ 2 ccm	H_2O	= 5 ccm	Nährbodenkontrolle
5 ccm Nährbodenkontrolle	+ 3 ccm	H_2O	= 5 ccm	Tbc.-Kultur II.
5 ccm „	+ 8 „	„	= 5 „	„ I.
5 ccm Kontrolle	+ 2 „	„	= 5 „	Nährbodenkontrolle
5 ccm „	+ 5 „	„	= 5 „	frische Tbc.-Kultur II.
5 ccm „	+ 10 „	„	= 5 „	ältere Tbc.-Kultur I.

Es wurden somit absorbiert in mg des Farbstoffes:

vom Nährboden ohne Bakterien $^2/_7$ des in 30 ccm enthaltenen Farbstoffes der Lösung 1 : 100000 = $^1/_{12}$ mg,

von der jüngeren Kultur $^1/_2$ des in 30 ccm enthaltenen Farbstoffes = $^1/_7$ mg,

von der älteren Kultur $^2/_3$ des in 30 ccm enthaltenen Farbstoffes = $^1/_5$ mg.

Um die Grösse der Absorption zu bestimmen, die die Bazillen allein ausgeübt haben, muss der vom Nährboden verschlungene Farbstoff von den erhaltenen Werten abgezogen werden, es bleibt dann für die ältere Kultur eine Absorption von $^1/_6$, für die jüngere eine solche von $^1/_9$ mg. Es hat somit die ältere Bazillenkultur mit der doppelten Bazillenmasse auch entsprechend mehr Farbstoff aufgenommen als die jüngere Kultur.

Um die während des Versuches beobachteten Reduktionsvorgänge noch weiter zu verfolgen, wiederholte ich den Versuch mit denselben Kulturen und einer ebenso stark konzentrierten Farbflüssigkeit. Die Kulturen wurden mittags in den Brutschrank gestellt. Am nächsten Morgen waren die Tuberkelbazillen-Kolonien der jüngeren Kultur zu $^1/_3$ entfärbt, die der älteren Kultur waren alle graublau. Aber schon am Nachmittag desselben Tages waren die Kolonien der jüngeren Kultur gänzlich entfärbt, die der älteren noch schwach grünblau. Die Flüssigkeit über den Bakterien war schwach rötlich gefärbt. Am folgenden Tag war in der Dezemberkultur noch $^1/_3$ der Flüssigkeit

— das obere Drittel — blau, ²/₃ zu gänzlicher Farblosigkeit reduziert. Die Bakterienrasen waren alle mit Luftblasen bedeckt, ein Teil der Bakterienkolonien hatte sich losgerissen und flottierte in der reduzierten Flüssigkeit. Auch in der älteren Augustkultur waren die Bakterien jetzt gänzlich entfärbt, die Flüssigkeit war aber hier nur bis zur Hälfte reduziert. Auf den Kolonien der älteren Kultur waren keine Gasabscheidungen zu beobachten.

Am folgenden Tag (19. I. 1914) war in den Kulturgläsern keine weitere Veränderung eingetreten. Nach dem Abgiessen der Flüssigkeit und dem Eindringen von Luft beobachtet man wie das erste Mal, dass sich die Kulturen fast momentan blau färbten.

An demselben Tag wurde der Versuch wiederholt, aber dieses Mal eine stärker konzentrierte Lösung verwendet (1 : 10000). Am folgenden Morgen waren die Bakterien in beiden Kulturgläsern entfärbt, ebenso die untern Schichten der Flüssigkeit. Der Vergleich mit der Kontrollflüssigkeit ergab, dass die Bakterien der älteren Kultur viermal mehr Farbstoff absorbiert hatten als die jüngere Dezemberkultur.

Es verhielten sich die Intensitäten der abgegossenen Lösungen wie:

10 ccm ältere Kultur = 10 ccm Kontrolle + 20 H_2O.

10 ccm jüngere Kultur = 10 ccm Kontrolle + 5 H_2O.

Die Bakterien, die sich von ihrem Nährboden abgelöst hatten und an der Oberfläche flottierten, waren blau gefärbt. Die vorher weissen, d. h. die Reduktionsfarbe zeigenden Bakterien wurden blau, sobald die überstehende Flüssigkeit abgegossen war.

Auf dem Nährboden der Dezemberkultur hatten sich Farbstoffniederschläge gebildet, auf dem der älteren Kultur hatten sich farblose gelbliche Kristalle niedergeschlagen.

Ich liess die beiden Kulturen noch bis zum 4. Februar im Wärmeschrank unter Farbstofflösung stehen, auch dann zeigten sich die unter der Flüssigkeit befindlichen Kolonien entfärbt, ebenso die untere Hälfte der Farbflüssigkeit selbst. Nach dem Abgiessen der Flüssigkeit wurden die Tuberkelbazillenkolonien auf beiden Kulturen wieder tiefblau.

Nur ein Teil der abgeschwemmten Kolonien, die sich in das untere Ende des Röhrchens zwischen Nährboden und Glaswand eingekeilt hatten und noch von Flüssigkeit bedeckt waren, blieben ungefärbt. Sobald aber diese abgeschwemmten Bakterien herausgenommen und in eine Glasschale verbracht wurden, so dass die Luft mit der Oberfläche des Bakterienhäufchens in Berührung kam, nahmen die Bakterien, die der älteren Kultur, wie es mir schien, schneller als die der jüngeren, tiefblaue Färbung an.



Dieser Versuch zeigt nicht nur, dass die Tuberkelbazillen, auch wenn sie auf ihrem Nährboden in grösseren Kolonien sich befinden, den Farbstoff einer sie umspülenden Methylenblaulösung in sich aufspeichern, er beweist ausserdem, dass die Bazillen stark reduzierend auf das Methylenblau einwirken, aber nur dann, wenn sie durch die wässerige Lösung von der Luft abgeschnitten sind, bei freiem Luftzutritt nimmt der von ihnen aufgenommene Farbstoff sofort die blaue Oxydationsfarbe an. Wir haben auch bei der jüngeren Kultur gesehen, wo die Reduktionsvorgänge energischer verlaufen, dass die reduzierenden Bakterienkolonien mit Gasblasen bedeckt waren. Da nun die Reduktion der Rosanilinfarbstoffe, zu denen auch das Methylenblau gehört, sich durch Eintreten von 2 Atomen Wasserstoff in das Farbstoffmolekül vollzieht, so deute ich den durch die Bakterien bei Gegenwart von Wasser beobachteten Reduktionsprozess dahin, dass die Bakterien das Wasser in seine Komponenten Wasserstoff und Sauerstoff spalten, den Sauerstoff für sich selbst verwenden und den Wasserstoff an die Flüssigkeit abgeben, wo er sich mit dem Farbstoffmolekül zu der Leukoverbindung vereinigt. Es müsste danach der Reduktionsprozess des Methylenblaus um so schneller eintreten und um so vollkommener sein, je lebenskräftiger die Bakterien sind und je mehr Sauerstoff sie für ihr Wachstum nötig haben. Diese theoretische Forderung wird durch den Versuch bestätigt, die jüngere, mitten im Wachsen begriffene Kultur, entfärbte die Methylenblaulösung schneller und gründlicher als die ältere, obwohl auf der älteren Kultur die doppelte Bakterienmenge vorhanden war, und dementsprechend eine grössere Farbstoffaufnahme stattgefunden hat. Es ist ferner anzunehmen, dass der Reduktionsprozess so lange zu beobachten ist, als sich überhaupt noch lebensfähige Tuberkelbazillen in den Kolonien vorfinden, dass er allmählich an Intensität verliert und schliesslich nicht mehr eintritt.

Ich hatte wiederholt Gelegenheit, bei den Tierversuchen festzustellen, dass der Tuberkelbazillus auch im Körper mit Methylenblau behandelter Tiere den Farbstoff aufspeichert und sich in die Leukoverbindung verwandelt. Besonders deutlich habe ich diesen Vorgang bei Untersuchung des Eiters eines an Tuberkelbazillen sehr reichen Einstichabszesses beobachtet. Als ich den Eiter frisch untersuchte weil ich vermutete gefärbte Stäbchen zu finden, konnte ich weder Farbstoffniederschläge noch gefärbte Tuberkelbazillen erkennen. Nachdem das Präparat an der Luft getrocknet war, um es in Öl untersuchen zu können, hatte es einen bläulichen Schimmer bekommen und jetzt liessen sich mit der Immersion auch blau gefärbte gekörnelte Tuberkelbazillen auffinden. Auch die Eiterzellen hatten

bläuliche Färbung angenommen, wenn auch weniger intensiv als die Tuberkelbazillen. Nachdem das Präparat längere Zeit in Öl aufgehoben worden war, verlor sich die Färbung allmählich.

Die mikroskopische Untersuchung der zu den oben geschilderten Versuchen verwendeten Tuberkelbazillen ergab, dass die äussere Schicht der Bakterienkolonien in eine homogene, blau gefärbte Masse verwandelt war, während im Innern sich noch deutliche Bakterienmassen, die bläulich getönt waren, erkennen liessen. Auch die Färbung nach Ziehl ergab, dass die Kolonien nur noch in ihrem Innern normal färbbare und säurefeste Stäbchen enthielten, während der grössere Teil der Randschichten die rote Farbe nicht mehr festhielt, oder nur sehr schwach gefärbt war. Es machte den Eindruck, dass ein grosser Teil der Bakterien zu einer homogenen Masse zusammengeflossen war, die, nach Ziehl gefärbt, eine violette Tönung zeigte.

Wir sehen also, dass die Aufnahme des Methylenblaus durch die Tuberkelbazillen für diese schädlich ist, dass es zur völligen Zerstörung der Bakterien führen kann. Am meisten und schnellsten geschädigt werden die Bakterien, die unmittelbar mit der Farbstofflösung in Berührung kommen und ebenso macht sich eine stärkere Wirkung auf die jüngeren Bakterienkulturen geltend als auf die älteren. Aus den später beschriebenen Versuchen auf farbstoffhaltigen Nährböden werden wir sehen, dass die Tuberkelbazillen am meisten geschädigt werden, wenn der Farbstoff dem Nährboden zugesetzt wird.

B. Versuche mit Kupfersalzen.

Wirkung in Tuberkelbazillenaufschwemmungen.

Die den vorhergehenden entsprechenden Versuche wurden auch mit Tuberkelbazillen und Kupferlösungen gemacht. Die Ergebnisse waren weniger in die Augen fallend, weil die stark verdünnten Kupferlösungen, die ich zu den Experimenten verwendete, für das Auge kaum gefärbt erscheinen, so dass eine Entfärbung der Flüssigkeit und ein sich Färben der Bakterien nicht so deutlich in die Erscheinung trat.

Die erste Versuchsanordnung ergab folgendes:

Es wurde eine Platinöse Tuberkelbazillen aus einer 4 Monate alten Kultur in ein Serumröhrchen gebracht, das 2 ccm einer Kupferchloridlösung enthielt von der Konzentration 1 : 1000 auf Kupfer berechnet. Das Röhrchen enthielt somit 2 mg Kupfer. Die Lösung war in dieser Verdünnung wasserhell, nur in dicken Schichten erschien sie bläulich.

Das Röhrchen wurde in den Brutschrank gesetzt bei 37° und nach drei Stunden wieder herausgenommen: die Bakterien hatten sich grünlich gefärbt. Die Lösung war wie vorher wasserhell geblieben.

Ein zweiter Versuch wurde in gleicher Weise angesetzt, aber als Kupferlösung diente Dimethylglykokollkupfer (= Lösung H) in der Verdünnung von 1 : 10000 auf Kupfer berechnet, in dem Röhrchen befand sich demnach nur der zehnte Teil der im vorhergehenden Versuch verwendeten Kupfermenge, d. h. 0,2 mg. Die Lösung hatte hell ultramarinblaue Färbung. Nach dem Eintragen der Tuberkelbazillen färbten sich diese nach etwa 10 Minuten, an der Oberfläche des Häufchens bläulich, auch dieses Röhrchen wurde für drei Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach dieser Zeit war die Farbe der Bazillen in grün verändert, sie war aber weniger intensiv als die der im Kupferchlorid befindlichen Bakterien, entsprechend dem weniger hohen Kupfergehalt der Lösung.

Dasselbe Resultat ergab ein dritter Versuch, bei dem eine Lekutylemulsion (zimtsaures Kupferlezithin) an Stelle der Kupferlösungen verwendet worden war.

Wirkung auf Tuberkelbazillenkulturen.

Wie mit Methylenblau, so wurde auch mit den Kupferlösungen eine zweite Reihe von Versuchen angestellt, in denen die erwachsenen Kulturen auf ihrem Nährboden verblieben und mit Kupferlösung überschichtet wurden und wie bei dem Farbstoff ergaben diese Versuche sehr interessante Anhaltspunkte für die Kupferspeicherung der Tuberkelbazillen. Ich bediente mich zu diesem Experiment der sehr üppig gewachsenen älteren Augustkulturen. Eine derselben wurde mit Kupferchloridlösung, die zweite mit Dimethylglykokollkupfer und die dritte mit Lekutylemulsion übergossen. Das Kupfer war in der Verdünnung von 1 : 1000000 in den Lösungen enthalten, auf 30 ccm Lösung kamen somit 0,03 mg Kupfer. Die Lösungen erschienen in dieser Verdünnung ungefärbt und nach 3 Stunden war auch keine Färbung der Bakterienkolonien zu beobachten.

Ich wiederholte den Versuch mit konzentrierteren Lösungen, deren Kupfergehalt **1 : 10000** betrug. Die Dimethylglykokollkupferlösung schien sich sehr bald zu entfärben. Am nächsten Morgen, nach 17 Stunden, war diese Entfärbung sehr deutlich gegenüber der Kontrollösung, ausserdem war ihre Farbe grün statt blau. Verglichen mit der Kontrollösung war der Kupfergehalt, der durch die Intensität der Färbung zum Ausdruck kam, 1 : 20000, also um die Hälfte kleiner geworden; Kupferabsorption = 1,5 mg.

Auch die Bakterienkolonien waren grün gefärbt, und zwar die weiter nach oben gelegenen Kolonien mehr als die unteren, was dadurch zu erklären ist, dass die Flüssigkeitsschicht über den oben gelegenen Kolonien dicker war als am Grund des Röhrchens, wo der Nährboden mehr Raum beanspruchte. Die oben gelegenen Kolonien hatten unmittelbar mehr Kupfer zur Verfügung als die unteren. Auch die kleineren Kolonien waren intensiver grün als die grossen.

In der *Kupferchloridlösung*, deren Farbe ebenfalls grünlich geworden war, hatten sich die Bakterienkolonien auch grün gefärbt, die oberen intensiver als die unteren. Die Lösung hatte denselben Farbenton wie die, welche Dimethylglykokollkupfer enthielt, die *Kontrolle* war in dieser Verdünnnng und Schichtendicke *ungefärbt*. Dieser Farbenumschlag in grün, der nur in den Bakterien enthaltenden Röhrchen eintritt, ist deshalb interessant, weil dadurch angezeigt wird, dass von den Bakterien produzierte Abscheidungen, die vorher in der Lösung überwiegenden zweiwertigen blauen Kupriionen in eine nicht dissozierte Verbindung überführen, wie es auch, wie wir später sehen werden, bei Tuberkulinzusatz der Fall ist. Es ergab sich ferner merkwürdigerweise, dass die beiden Lösungen, nachdem sie über Tuberkelbazillenkulturen gestanden hatten, in der Flamme Kupferreaktion zeigten, während die Kontrollösungen die Reaktion in dieser Verdünnung nicht erkennen liessen.

Die Flüssigkeit in dem Kulturröhrchen, das *Lekutylemulsion* enthielt, war statt blaugrün schmutzig bräunlichgrün geworden, die Kontrolle, die mit den anderen Kontrollröhrchen ebenfalls im Brutschrank gestanden, hatte ihre blaugrüne Färbung behalten. Die Bakterienkolonien waren schmutziggrün gefärbt. Bei Entfernung des Wattestopfens zeigte die Flüssigkeit ausgesprochenen *Zimtsäuregeruch*, sie gab aber in der Flamme keine Kupferreaktion.

Um festzustellen wie gross die von den Bakterien absorbierten Kupfermengen annähernd waren, beschickte ich zwei Reagenzröhrchen mit gleichen Mengen destillierten Wassers und einem Tropfen einer Ferrozyankaliumlösung. In das eine dieser Röhrchen tropfte ich hierauf 20 Tropfen der Kupferchloridlösung, die zur Kontrolle gedient hatte. Es trat eine sehr deutliche Rotfärbung ein. Um mit der Lösung des Versuchsröhrchens dieselbe Reaktion auszulösen waren 25 Tropfen der durch die Bakterien kupferärmer gewordenen Flüssigkeit notwendig. Es war somit ein Viertel des ursprünglichen Kupfergehaltes der Lösung verschwunden, bzw. in der Kultur festgelegt ca. 0,7 mg Cu.

Ich wiederholte den Versuch, und es ergab sich wieder, dass die Lösungen am andern Tag ihre Farbe in grün verändert hatten und



eine Absorption des Kupfers eingetreten war. Der Farbenvergleich der beiden Dimethylglykokollkupferlösungen (Versuchsröhrchen und Kontrolle) zeigte gleiche Intensität, wenn man die Kontrollösung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnte:

$$5\,H + 5\,H_2O = 5\,H + \text{Tbc.}$$

Dasselbe Verhältnis ergab die Prüfung mit Ferrozyankaliumlösung: bei gleicher Tropfenzahl musste die Kontrolle mit ebensoviel Wasser verdünnt werden, um die Reaktionsfarbe des die Versuchsflüssigkeit enthaltenden Röhrchens zu erreichen:

$$20\,H_2O + 12\,H \text{ Kontrolle} = 10\,H_2O + 12\,H\,\text{Tbc.}$$

In den 30 ccm Flüssigkeit, die den Bakterien zur Verfügung gestanden hatten, waren 3 mg Kupfer enthalten, davon wurde die Hälfte, also 1,5 mg von der Kultur, d. h. von den Bakterien und dem Nährboden gebunden.

Die Konzentration der Kupferchloridlösung war in diesem Falle 1 : 37000 gewesen. Der Farbenvergleich der Lösungen — Kontrolle und Versuch — ergaben gleiche Intensität, wenn von der Kontrolllösung $^1/_5$, von der Versuchslösung $^5/_5$ in 10 ccm Wasser eingetragen wurde:

$$10\,H_2O + {}^1/_5\,CuCl_2 \text{ Kontrolle} = 10\,H_2O + {}^5/_5\,CuCl_2 \text{ Tbc.}$$

Nährboden und Tuberkelbazillen hatten somit $^4/_5$ des in der Kupferchloridlösung ursprünglich vorhandenen Kupfers absorbiert.

Aber auch schon der Nährboden allein hatte einen Teil Kupfer verschluckt, der sich nach der Ferrozyankaliumreaktion als die Hälfte des Kupfergehaltes der Kontrolle bestimmen liess. Es entfällt demnach auf die Absorption durch die Bakterien nicht $^4/_5$ sondern $^8/_{10}$—$^5/_{10}$ = $^3/_{10}$ des Gesamtkupfergehaltes. Bei einer 37 ‱ Kupferlösung, so wie sie hier verwendet wurde, enthalten 30 ccm 0,011 mg Kupfer, $^3/_{10}$ von dieser Menge wären 3,3 mg. Die Kultur hatte unter der 4 mal stärker konzentrierten Kupferlösung von Kupferchlorid etwa doppelt soviel Kupfer aufgenommen als in der H-Lösung mit einem Viertel des Kupfergehaltes.

Der Versuch wurde mit denselben Kulturen nochmals wiederholt, um zu sehen, ob sie imstande waren, noch weitere Kupfermengen zu fixieren. Nach etwa 18 Stunden war die Lösung von Dimethylglykokollkupfer fast ganz entfärbt, es hatte somit noch weiter Kupferaufnahme stattgefunden, die Kupferchloridlösung war weniger stark verändert. Nach weiteren 24 Stunden (am 19. I.) prüfte ich die Kupferaufnahme mit Ferrozyankalium. Es zeigte sich, dass 8 ccm der entfärbten Versuchsflüssigkeit des Dimethylglykokollkupfers ebensoviel Kupfer enthielten wie 5 ccm der Nährbodenkontrolle und wie 3 ccm



der Kontrolle ohne Nährboden. Bei der Kupferchloridlösung war kaum ein Unterschied wahrnehmbar, hier war keine weitere Kupferspeicherung zu beobachten. Berechnen wir die von der Kultur in der H-Lösung jetzt wieder aufgenommene Kupfermenge, so finden wir, dass diese 8 ccm Versuchsflüssigkeit ebensoviel Kupfer enthalten wie 3 ccm Kontrollflüssigkeit = 0,3 mg. Der Kupfergehalt von 8 ccm der verwendeten Lösung war vor dem Versuch 0,8 mg, es sind also aus 8 ccm verschwunden = 0,5 mg Kupfer. Auf 30 ccm Versuchsflüssigkeit berechnet, würde dies einer Kupferabsorption von 2,0 mg entsprechen. Da aber, in derselben Weise berechnet, die Nährbodenkontrolle 1,2 mg Kupferverlust durch Fixierung im Nährboden erlitten hat, so fallen auf die Bakterien nur 2,0 — 1,2 = 0,8 mg.

Wenn wir die während der verschiedenen Tage aufgenommenen Kupfermengen zusammenrechnen, so beläuft sich die Gesamtmenge für die mit Dimethylglykokollkupfer überschichtete Kultur auf ca. **3,8**, die von der Kupferchloridkultur auf **4,0** mg Kupfer. Das Gewicht der Tuberkelbazillen war bei den beiden Kulturen 23 mg = Bakterien der H-Kultur und 38 mg = Bakterien der $CuCl_2$-Kultur. Die Bakterien der U_3-Kultur wogen 41 mg.

Es schien mir von Wichtigkeit, festzustellen, ob nur die nach aussen gelegenen Tuberkelbazillen Kupfer aufgenommen und von dem Kupfer geschädigt worden waren, oder ob die Kupferlösung auch in das Innere der grössten Kolonien eingedrungen war. Zu diesem Zweck verbrachte ich die von der Kultur abgenommenen Kolonien in destilliertes Wasser und dann in eine Lösung von Ferrozyankalium. Die vorher grünen Kolonien färbten sich alsbald rötlich. Nach mehreren Stunden, wenn angenommen werden konnte, dass die Lösung den Bakterienkomplex durchdrungen hatte, wurden die Kolonien wieder abgewaschen und auf einem Objektträger zerdrückt und nach dem Trocknen unter Öl untersucht. Es ergab sich, dass die Rotfärbung bis in das Innerste der Kolonien hineinreichte. Die Bakterien waren als stark lichtbrechende, geblähte, zu krustenartigen Verbänden zusammengelagerte Stäbchen zu erkennen, daneben fanden sich fast strukturlose, heller gelbgefärbte Massen, die durch eine meist sehr undeutliche, bei starker Abblendung sichtbare feine Strichelung ihre Zusammensetzung aus Bakterien erkennen liessen.

Wurden die Präparate nach Ziehl gefärbt, so blieben die Bakterienkrusten gelb, während die vorher heller gelb erscheinenden Massen sich grösstenteils diffus rot färbten, sich somit als säurefest erwiesen und in ihrem Innern auch noch allerdings sehr dünne aber säurefeste Stäbchen erkennen liessen. Die Bakterien waren somit in ihrer morphologischen Beschaffenheit auch im Innern der Kolonien



verändert. Der Grad der Veränderung war aussen grösser als innen, was auch selbstverständlich ist. So bedeckten z. B. die gelben Krusten, in denen die Bakterien ihre Säurefestigkeit verloren hatten, die Aussenseiten der Kolonien, während deren Zentrum noch Rotfärbung festhielt.

Am gründlichsten war die Zerstörung der Bakterien in der Kupferchloridkultur, wo eine vierfache Kupferkonzentration eingewirkt hatte. Die deutlichsten Bakterienfärbungen ergaben die unter Lekutyl gestandenen Kulturen, bei denen ich die Kupferlösung nicht gewechselt hatte, denen also geringere Kupfermengen zur Verfügung standen. Aber auch da waren die noch färbbaren Bakterien in Körnchen zerfallen.

Wieweit die Bakterien in den verschiedenen unter Kupfer und Methylenblau gestandenen Kulturen noch lebensfähig und virulent waren, habe ich durch die später mitgeteilten Tierversuche entschieden. Eine Vergrösserung der Kolonien, d. h. ein Weiterwachsen der Bakterien *in der Kultur selbst*, habe ich nicht beobachtet und es war dies auch nicht zu erwarten, da die Nährböden sowohl Methylenblau wie auch Kupfer aufgenommen hatten und die Tuberkelbazillen, wie wir aus den folgenden Ausführungen ersehen werden, gegen die geringsten Spuren von Methylenblau und Kupfer im Nährboden sehr empfindlich sind.

Kultur-Versuche auf Methylenblau- und Kupfersalzen versetzten Nährböden. (Taf. I—XIII.)

Durch eine dritte Serie von Versuchen sollte festgestellt werden, bis zu welcher Verdünnung die bisher in wässeriger Lösung erprobten Kupfer- und Methylenblaupräparate auf das Wachstum des Tuberkelbazillus entwickelungshemmend einwirken, wenn sie dem künstlichen Nährboden zugesetzt werden. Ich habe zu diesem Zweck verschiedene Versuchsreihen mit festen Nährböden gemacht, denen ich die betreffenden Substanzen in der bestimmten Verdünnung beimischte. Der Erfolg dieser Experimente ist aus den Tafeln II—VI zu ersehen.

Bei diesen Versuchen bediente ich mich des gewöhnlich für die Kultur von Tuberkelbazillen benützten eiweisshaltigen Glyzerinagar-Nährbodens. Dem in die Röhrchen abgefüllten Nährboden wurden vor dem Erstarren die zu prüfenden Substanzen in sterilisierter Lösung oder Emulsion in gleichem Volumen zugesetzt. Es musste dabei besonders darauf geachtet werden, dass die das Präparat enthaltende Flüssigkeit und der Nährboden gleichmässig gemischt wurden, was sich durch kreisförmiges Schwenken der gefüllten Röhrchen erreichen liess. Ich habe mit Absicht keinen flüssigen und



keinen eiweissfreien Nährboden zum Versuch genommen, weil ich die Verhältnisse im Organismus so weit wie möglich kopieren wollte, wo der Tuberkelbazillus auch genötigt ist, das Kupfer oder das Methylenblau aus seinen in dem Zellsaft der befallenen Herde enthaltenen Verbindungen zu entnehmen.

Die erstarrten Nährböden wurden nach 24stündigem Stehen im Brutschrank mit einem, mir von Exzellenz Ehrlich überlassenen bisher auf Bouillon gezüchteten Tuberkelbazillenstamm Typus humanus geimpft, den ich auch zu Infektionsversuchen am Meerschweinchen verwendet hatte. Der Stamm zeigte auf dem zu den Versuchen gebrauchten Glyzerinagarnährboden ein sehr schnelles und üppiges Wachstum.

Die Bazillen wurden auf der schräg erstarrten Nährbodenfläche mit der Platinöse in dünner Schicht ausgestrichen, ausserdem verbrachte ich aber auch einzelne grössere Kulturstückchen auf die Agarfläche, um zu sehen ob die entwickelungshemmende Wirkung sich auch auf Tuberkelmassen geltend machte, wo nicht jeder Bazillus in unmittelbare Berührung mit dem Nährboden und mit dem in ihm gelösten Salze kam. Ich dachte auch, dass es möglich sein würde bei den grösseren gut sichtbaren Bazillenhäufchen etwaige Verfärbungen, die durch Ansammeln von Kupfer und Methylenblau entstehen konnten, genau verfolgen zu können und eventuell auch Anhaltspunkte über die morphologischen Veränderungen der Bakterien unter dem Einfluss der Nährbodengifte zu erhalten:

Die Ergebnisse dieser Versuche sind die folgenden:

Versuch 1. Den Nährböden war zugesetzt:

Substanz:		Verdünnung:
Jodmethylenblau	= Jmbl	2 : 1000 — 2 : 1 000 000,
Zimtkupferlezithin	= U_3	1 : 1000 — 1 : 1 000 000,
„ „ „	U_3 + Jmbl	Jmbl 2 : 1000 — 2 : 10 000 000 Cu 1 : 1000 — 1 : 10 000 000
Kupferchloridlezithin	= U_4	1 : 1000 — 1 : 1 000 000,
Kupferchlorid „ „	U_4 + Jmbl	Jmbl 2 : 1000 — 2 : 1 000 000 Cu 1 : 1000 — 1 : 1 000 000
Dymethylamidoessigsaures Kupfer	= H	1 : 1000 — 1 : 1000 000.

Mit jeder Verdünnung waren zwei Röhrchen beschickt worden, 5 Röhrchen mit normalem Nährboden dienten als Kontrollen. Geimpft wurden die Röhrchen am 27. August 1912. Am 7. IX., nach 11 Tagen war bei den Kontrollen beginnendes Wachstum zu sehen, auch die auf den Nährböden übertragenen Bakterienhäufchen hatten sich vergrössert und ihre normale Färbung behalten. Von den Versuchsröhrchen machten mir die beiden Verdünnungen

1 : 10000000 U_3

2 : 10000000 Jmbl

den Eindruck, als ob auch hier die Bakterien sich auf der Fläche des Nährbodens vermehrt hätten. Die grösseren Bakterienhäufchen waren rotgelb verfärbt und sahen weniger lebensfähig aus.

Am 5. Oktober waren die Kontrollen üppig gewachsen, ebenso die beiden Röhrchen $CuCl_2$ 1 : 1000000 und in den mit H versetzten Nährböden waren auf der Verdünnung 1 : 100000 und 1 : 1000000 in je einem Röhrchen verschiedene von den Bakterienhäufchen zu üppigen Kolonien herangewachsen. Die beiden anderen Röhrchen waren steril geblieben. Dasselbe Resultat war am 15. Nov. zu konstatieren.

Es hatte sich also ergeben:

Kein Wachstum oder frühesten Wachstumsstillstand:

bei:	Jmbl	2 : 1000 — 2 : 1000000	
„	U_3 + Jmbl	1 : 1000 — 1 : 10000000	= Cu
		2 : 1000 — 2 : 10000000	= Jmbl
„	U_3	1 : 1000 — 1 : 1000000	
„	U_4	1 : 1000 — 1 : 1000000	
„	$CuCl_2$	1 : 1000 — 1 : 100000	
„	H	1 : 1000 — 1 : 10000.	

Spätes aber dann üppiges Wachstum einzelner Kolonien:

bei: $CuCl_2$ 1 : 1000000 beide Röhrchen
„ H 1 : 100000 ein Röhrchen, das andere steril,
„ H 1 : 1000000 ein Röhrchen, das andere steril.

Von Anfang an normales und üppiges Wachstum:

bei: Kontrollen.

Die Weiterimpfung der noch sichtbaren, aber nicht gewachsenen Bakterienhäufchen auf normalen Nährboden ergab:

bei: U_3 Jmbl 1 : 1000000 kein Wachstum.

Die Weiterimpfung der gewachsenen Kolonien:

bei: H 1 : 100000 kein Wachstum,
„ H 1 : 1000000 schwaches Wachstum,
„ $CuCl_2$ 1 : 1000000 üppiges Wachstum.

Verschiedene Tiere wurden mit den nicht gewachsenen aber noch sichtbaren Bakterienhäufchen in den Jodmethylenblau- und Kupferchlorid Kulturen (Kupfergehalt: 1 : 100000) geimpft, aber ohne positiven Erfolg, die Tiere sind gesund geblieben und haben auch keine örtlichen Reaktionen gezeigt. Es ist also anzunehmen, dass die Bakterien auch in den anderen Verdünnungen von Jodmethylenblau und Kupferlezithin, die kein Wachstum mehr zeigten, abgetötet waren. Von hohem Interesse war die Beobachtung wie schnell die Bakterien Farb-

stoff und Kupfersalz auch aus den grossen Verdünnungen an sich reissen.

Nach 4 Tagen waren die überimpften Tuberkelbazillenhäufchen auf den Jodmethylenblaunährboden bis zu der Verdünnung 1 : 100000 tiefblau gefärbt, obwohl die letzte Verdünnung für das Auge kaum gefärbt erschien. In den Konzentrationen 1 : 1000000, in denen der Nährboden keine Spur Verfärbung erkennen lässt, hoben sich die Kolonien als deutlich graublau gefärbte Punkte ab.

Auf dem mit Kupfer gemischten Jodmethylenblaunährboden zeigten die Tuberkelbazillen in den Verdünnungen 2 : 10000 tiefblaue in 2 : 100000 braungraue, in 2 : 1000000 und 10000000 rotgelbe, Färbung. In den höheren Konzentrationen herrschte somit zuerst der Farbenton des Methylenblaus, in den schwächeren Konzentrationen der des Kupfers vor, bei längerer Versuchsdauer war das Umgekehrte der Fall (Tafel II, Fig. 2—6).

In den Kupferlezithinnährböden U_3 und U_4 wurden die Tuberkelbazillenhäufchen nach 4 Tagen in den Konzentrationen 1 : 100000 bis 1 : 1000000 braunrot, in den stärker konzentrierten Kupfermischungen blieben sie merkwürdigerweise gelblich und nahmen erst viel später bräunliche Färbung an (Tafel III, Fig. 3). Dasselbe war auch bei den H- und $CuCl_2$-Nährböden zu konstatieren, auch hier färbten sich die Bakterienhäufchen in den schwachen Kupferkonzentrationen schon in den ersten Tagen grünlich, in den stärkeren blieben sie zuerst gelblich. Die in der Verdünnung $CuCl_2$ 1 : 1000000 üppig wachsenden Kolonien waren auch noch im November wie von einer grünen Patina überzogen, später verloren dieselben zum Teil die grüne Farbe und wurden gelblich wie die Kolonien in den Kontrollkulturen. Man hatte den Eindruck, als ob das Kupfer von den Bakterien allmählich ausgeschieden würde (Tafel III, Fig. 5—7). In Versuch 3 zeigen, wie wir noch sehen werden, auch die durch Methylenblau gefärbten Kolonien in Verdünnungen 1 : 15000000 ehe sie weiterwachsen Entfärbung (Tafel II, Fig. 5).

Durch die mikroskopische Untersuchung konnte festgestellt werden, dass die auf Methylenblaunährböden gewachsenen blauen Kolonien vital gefärbte, zum Teil aus Reihen blauer Körner bestehende, Tuberkelbazillen enthielten (Tafel I, Fig. 2—4). Die Bakterien machten einen stark gequollenen Eindruck und waren teilweise zu langen kolbigen Fäden geworden. Karbolfuchsin wurde von den so veränderten Bakterien nur noch teilweise angenommen. Die mikroskopischen Präparate solcher Bakterienhäufchen ergaben nach Ziehl gefärbt mehr oder weniger intensiv rote Schollen, in denen noch Tuberkelbazillen von normaler Beschaffenheit als rotblaue Stäbchen zu erkennen waren, und diese Schollen waren bedeckt von



den blauen Bakterienmassen, die den Farbstoff aus dem Nährboden in sich aufgespeichert hatten und reine Methylenblaufärbung zeigten, oder da wo noch eine Aufnahme des Karbolfuchsins stattgefunden hatte, schmutzig lila erschienen (Tafel I, Fig. 1 u. 5). Die Farbstoffansammlung durch die Bakterien war in den Nährböden mit konzentrierterem Farbstoffgehalt grösser als in den Nährböden, in denen weniger Methylenblau enthalten war, auch die Veränderung der Bakterien war in höheren Farbstoffkonzentrationen grösser als in weniger hohen. Trotzdem hatten sich die Bakterien in den Verdünnungen von 2 : 1000000 ebenfalls intensiv blau gefärbt, es waren nur weniger Bakterien-Kolonien, die in den hohen Verdünnungen diese Farbstoffansammlung zeigten.

Die auf Kupfernährböden gewachsenen rotgelb oder braunrot verfärbten Tuberkelbazillenhäufchen erscheinen unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrösserung als kristalldrusenähnliche Gebilde von grüner bis braungrüner Färbung (Tafel I, Fig. 6). Im Ausstrich und mit der Immersion betrachtet lösen sich die grün bis braungrün gefärbten strahligen Massen in grünlich schimmernde, braun gekörnelte Bakterien auf. Es macht den Eindruck, als ob das in dem Nährboden enthaltene Kupfer zuerst in den Mantel der Bakterien eintreten und hier gelöst den Bakterien eine diffuse grüne Färbung verleihen würde, um später in den Bakterienleib einzudringen und hier zu braun gefärbten Niederschlägen reduziert zu werden.

Noch mehr als auf den Methylenblaunährböden verlieren die Bakterien auf den kupferhaltigen ihre spezifische Färbbarkeit. Es werden die Bakterien namentlich auf den mit Kupferlezithinsalzen versetzten Nährböden in grosser Zahl aufgelöst, so dass schliesslich eine zusammenfliessende nach Ziehl noch färbbare Masse (aufgelöste Wachsmäntel?) zurückbleibt, in der noch in Reihen angeordnete, braune Körnchen zu erkennen sind.

Bleiben die Bakterienhäufchen längere Zeit — 2 Monate — auf dem kupferhaltigen Nährboden, so werden dieselben vollkommen zerstört und in eine schmierige aus grün gefärbten Tropfen bestehende Masse verwandelt (Tafel I, Fig 9—10). Nach Zusatz von Ferrozyankalium zeigen diese Tropfen ausgesprochene Kupferreaktion. Dieselbe Reaktion ergibt sich auch bei den frisch gefärbten, nur kurze Zeit auf kupferhaltigem Nährboden gewachsenen Kolonien.

Versuch 2. Derselbe Versuch wurde am 20. IX. 1912 mit denselben Mitteln in verschiedener Kombination wiederholt. Dieser Versuch ist insofern missglückt, als durch ein Versehen die Zusatzflüssigkeiten nicht genügend sterilisiert worden waren und die Röhrchen unmittelbar nach dem Erstarren der zu prüfenden Nährböden beimpft

worden sind. Es kam auf den meisten Röhrchen eine üppige Flora von Spaltpilzen und Schimmelpilzen zur Entwickelung. Ganz verloren war aber auch dieser Versuch nicht, denn es ergab sich aus demselben, dass die entwickelungshemmende Wirkung der Kupfer- und Methylenblaupräparate auf die Tuberkelbazillen eine sehr viel stärkere ist als auf andere Spaltpilze und auf Schimmelpilze. Ferner zeigte sich, dass, trotz der Anwesenheit unzähliger Kolonien anderer Bakterien, die Tuberkelbazillen Farbstoff und Kupfer gerade so in sich aufspeicherten, wie in nicht verunreinigten Nährböden. Von dem dichten Bakterienüberzug hoben sich auch hier die Tuberkelbazillenhäufchen als blau oder braunrot bis braungrün gefärbte Kolonien ab (Tafel II, Fig. 1), während bei den Verunreinigungen in der Regel keine Speicherung von Farbstoff oder Kupfer beobachtet werden konnte, nur bei einzelnen Kolonien war auf methylenblauhaltigen Nährböden eine grünlichblaue diffuse Verfärbung eingetreten. Bei den Tuberkelbazillen war in den stärkeren Jodmethylenblaukonzentrationen in diesem Versuch bereits nach 24 Stunden eine intensive Blaufärbung wahrzunehmen. Die Blaufärbung auf kupferhaltigen Nährböden trat auch in den Kulturen mit geringem Kupfergehalt 1:1000000 früher ein als in den kupferreicheren.

Als wachstumshemmend erwiesen sich Methylenblau und Kupfer für die Tuberkelbazillen und die Verunreinigungen in folgenden Verdünnungen.

Präparat:	Hemmt die Entwickelung von Tuberkelbazillen:	Verunreinigungen:
U_3 + Jmbl	1:1000—1:1000000	1:1000—1:100000,
H + Jmbl	1:1000—1:1000000	1:1000—1:100000 Schimmel wächst,
H	1:1000—1: 100000	1:1000 Schimmel wächst,
$CuCl_2$	1:1000—1: 100000	1:1000
$CuCl_2$ + Jmbl	1:1000—1: 100000	1:1000 Schimmel wächst.

Dieser unbeabsichtigte Versuch hat somit gezeigt, dass die Tuberkelbazillen eine viel höhere Affinität zu Kupfer und Methylenblau besitzen als andere Bakterien und deshalb auch in höherem Masse durch diese Substanzen geschädigt werden.

Versuch 3. Am 28. XI. 1912 wiederholte ich den Versuch mit denselben Präparaten, aber etwas anderen Verdünnungen (Tafel IV—VI):

U_3 + Jmbl	1:15000—1:15000000,
$CuCl_2$ +	1:15000—1:15000000,
$CuCl_2$ + Jmbl	1:15000—1:15000000,
H	1:15000—1:15000000,
H + Jmbl	1:15000—1:15000000.



Bereits nach 24 Stunden zeigten sich die Bakterien in den methylenblauhaltigen Röhrchen grünlich bis blau gefärbt und nach 48 Stunden war die Färbung eine ganz intensive. Selbst in den Verdünnungen 1 : 15 Millionen, wo der Nährboden keine Spur von Blaufärbung zeigte, hoben sich die Bakterienhäufchen nach wenigen Tagen wie kleine blaue Türkise von der gelben Nährbodenfläche ab (Tafel 3, Fig. 4; Tafel II, Fig. 4—6). Am Rand der Bakterienhäufchen, da wo sie mit dem Nährboden in unmittelbarer Berührung standen, war nach den ersten 24 Stunden auch bereits die erste Kupferfärbung zu boobachten. Diese Randpartien der Kolonien zeigten einen rötlichen oder braungrünen Farbenton, und die Bakterien liessen unter dem Mikroskop braunrote bis schwarzbraune Körnchen in ihrem Innern erkennen, sie gaben Kupferreaktion. Die morphologischen Veränderungen, die die Bakterien auf den verschiedenen Nährböden durch die Einwirkung der aufgenommenen Salze erlitten, waren in diesem Versuche dieselben, wie sie bereits im ersten beschrieben worden sind. Verfärbung und Veränderung der Bakterienmassen waren proportional der dem Nährboden zugesetzten und von den Bakterien aufgenommenen Kupfer- und Methylenblau-Mengen. Auch die Wachstumshemmung wuchs mit der Konzentration der den Nährböden zugesetzten Substanzen. Wie aus den Bildern Tafel IV bis VI zu ersehen ist, hemmen sämtliche Präparate das Bakterienwachstum bis zu einer Verdünnung des Kupfers von 1 : 1500000, und zwar so, dass die auf dem Nährboden ausgestrichenen Bakterien, die die hemmenden Substanzen zuerst aufnehmen, nicht zur Entwickelung kommen. Die grösseren auf den Nährböden überimpften Bakterienhaufen zeigen bei 1 : 1500000 noch keinen völligen Wachstumsstillstand. Die stärkste hemmende Wirkung zeigte in diesem Versuch H und U_3 + Jmbl, weniger stark wirkten H + Jmbl und $CuCl_2$. $CuCl_2$ + Jmbl unterschied sich nicht wesentlich von der Kupferchloridwirkung.

Tierversuche mit abgeschwächten Tuberkelbazillen.

Abschwächung durch Methylenblau. (Tafel VII—X.)

Wirkung kleinster Mengen von Methylenblau auf Tuberkelbazillen-Aufschwemmungen.

1 mg Tuberkelbazillen werden in 1,5 ccm einer Methylenblaulösung von der Verdünnung 1 : 30000 aufgeschwemmt und verbleiben 2½ Stunden bei 37° in der Farblösung. In der Lösung waren enthalten **0,045 g** Methylenblau medicinale. Die Bakterien setzten sich zu Boden, die überstehende Flüssigkeit wurde abgesaugt, die Bakterien mit physiologischer Kochsalzlösung nachgewaschen und einem Meer-

schweinchen unter die Bauchhaut eingespritzt. Ein zweites Tier wird in der gleichen Weise infiziert. Ein drittes Meerschweinchen wird mit Tuberkelbazillen infiziert, die **19** Stunden, ein viertes mit solchen, die **42** Stunden in der Farblösung waren. Zur Kontrolle werden zwei Meerschweinchen mit den gleichen Mengen unbehandelter Tuberkelbazillen infiziert.

Es ergab sich, dass bei allen Versuchstieren mit Ausnahme eines einzigen, dem nach 19 Stunden infizierten, das nach wenigen Tagen einer Diplokokkensepsis erlag, die Tuberkulose ausbrach und im Verlauf von drei Monaten zum Tode führte. Die Farbstoffmenge von **0,045 mg** Methylenblau hatte somit nicht genügt, um **1** mg Tuberkelbazillen abzutöten.

Wirkung grösserer Mengen reduzierten Methylenblaus auf Tuberkelbazillenaufschwemmungen.

Eine 2%ige Lösung von Methylenblau medicinale wird mit Ferrum reductum versetzt und erwärmt, die blaue Lösung entfärbt sich und wird durch einen Tropfen Olivenöl vom Luftzutritt abgeschlossen, die Lösung bleibt farblos. Zu 2 ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung, enthaltend 1 mg Tuberkelbazillen, wird 1 ccm der reduzierten Methylenblaulösung zugesetzt. In der Lösung befinden sich **20 mg** Methylenblau als Leukoverbindung, und **1 mg** Tuberkelbazillen. Die Flüssigkeit bleibt auch nach dem Übertragen in die Bakterienaufschwemmung entfärbt, dagegen färben sich die Bakterien bläulich. Nach **24** und nach **48** Stunden wurden zwei Meerschweinchen mit ½ mg Tuberkelbazillen geimpft. Eines der Impftiere starb wenige Tage nach der Infektion an Diplokokkenseuche. Es zeigte weder ein Infiltrat an der Infektionsstelle noch sonstige tuberkulöse Veränderungen. Bei dem zweiten Meerschweinchen blieb die Infektionsstelle ebenfalls reaktionslos, es bildete sich kein Infiltrat und kein Abszess, auch die Inguinaldrüsen schwollen nicht an, das Tier entwickelte sich ganz normal, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen. In den ersten 14 Tagen nach der Impfung trat ein Gewichtsabfall ein, auf den in der Folgezeit regelmässige Gewichtszunahmen zu verzeichnen waren, die denen gesunder Tiere entsprachen.

Als nach ¾ Jahren sich noch keinerlei Krankheitssymptome bemerkbar machten, wurde das Meerschweinchen zu einem anderen Versuch verwendet (2. XI. 1912). Da es sich bei der Infektion dieser beiden Tiere um denselben Bazillenstamm gehandelt hat, der im ersten Versuch zu einer tödlich verlaufenden Erkrankung führte (vgl. ersten Versuch), so kann angenommen werden, dass die Tuberkel-



bazillen in diesem Falle durch die grösseren Mengen Methylenblau, die in reduziertem Zustand in der Lösung enthalten waren, abgetötet oder doch so stark abgeschwächt worden sind, dass eine Weiterentwickelung der Krankheitserreger im Körper des Meerschweinchens nicht mehr möglich war.

Wirkung kleiner Mengen von Jodmethylenblau bei Überschichtung kräftig gewachsener Tuberkelbazillenkulturen und langer Einwirkungsdauer.

Versuch vom 16. I. 1914: Zwei gut gewachsene Tuberkelbazillenkulturen, Stamm Ehrlich, 1 bzw. 5 Monate alt, werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit 30 ccm einer Jodmethylenblaulösung von 1 : 100000, am dritten Tag mit gleichen Mengen einer 1 : 10000 konzentrierten Farbstofflösung überschichtet. Vor dem Zugiessen frischer Lösung bleiben die Kulturen mehrere Stunden im Wärmeschrank, um den Luftzutritt nicht zu lange abzuschneiden. Die Lösung 1 : 10000 bleibt vom 19. I. bis 4. II. auf den Kulturen stehen, wird aber wiederholt abgegossen, um den Bakterien die Sauerstoffaufnahme zu ermöglichen. Die Kulturen befinden sich während des ganzen Versuches bei 37°. (Vgl. S. 7 ff.)

Es wurden den Bakterien während der ganzen Vorbehandlung **36 mg** Farbstoff zugeführt, und man konnte an der Entfärbung der Flüssigkeit und der Blaufärbung der Bakterien erkennen, dass diese einen Teil des Farbstoffes aufgenommen hatten. Durch Farbenvergleichung konnte festgestellt werden, dass von der älteren Kultur, deren Bakteriengewicht ca. 20 mg betrug, annähernd 8 mg Farbstoff festgehalten worden war, von der jüngeren Kultur mit 8 mg Bakterien nur ca. 1,8 mg. Auf 1 mg Bakterien gerechnet, hatte die ältere Kultur 0,4, die jüngere 0,2 mg Jodmethylenblau aufgenommen. Nach 14 Tagen wurde die Farbstofflösung endgültig von den Kulturen abgegossen und diese wieder 6 Wochen in den Thermostaten verbracht, um zu sehen, ob eine Weiterentwickelung der Bakterienkolonien stattfinde. Als nach Ablauf dieser Zeit eine Vergrösserung der Kolonien scheinbar nicht stattgefunden hatte, überimpfte ich **1 mg** Tuberkelbazillen von beiden Kulturen auf zwei Meerschweinchen. Es trat nach den ersten Tagen an der Impfstelle eine lokale Schwellung auf, die aber bald völlig resorbiert wurde und keine Geschwürsbildung zur Folge hatte. Auch die Inguinaldrüsen schwollen nicht an. Eines der Tiere ist noch in Beobachtung, das andere wurde nach abgelaufener Inkubationszeit zu anderen Versuchen verwendet. Nach



diesem Experiment zu urteilen, waren die mit stark verdünnten Jodmethylenblaulösungen überschichteten, mit ihren Nährböden in Verbindung gebliebenen Tuberkelbazillenkulturen soweit abgeschwächt, dass ihre Überimpfung auf Meerschweinchen zu keiner Erkrankung mehr führte.

Wirkung sehr kleiner Methylenblaumengen, wenn sie dem Nährboden von Tuberkelbazillen zugesetzt werden.

5 ccm einer Jodmethylenblaulösung von der Konzentration 1 : 5000 werden 5 ccm Glyzerinagarnährboden zugesetzt. Der Nährboden enthält 1 mg Farbstoff. Auf diesen Nährboden werden ca. 2 mg Tuberkelbazillen übertragen und diese teils fein ausgestrichen, teils in kleine Häufchen verteilt. Nach 4 Wochen, als keine Weiterentwickelung der Bakterien stattgefunden hatte, wurde eines der grösseren, inzwischen blau gefärbten Bazillenhäufchen auf ein Meerschweinchen überimpft. (16. XI. 12.) Die Impfstelle schwoll etwas an, es bildete sich aber kein Abszess und nach drei Wochen war das anfangs entstandene Infiltrat vollkommen resorbiert. Die Drüsen in der Inguinal- und Axillargegend auf der Infektionsseite schwollen nicht an, und nachdem das Meerschweinchen nach einem halben Jahr Beobachtungszeit keinerlei Krankheitssymptome zeigte, wurde es zu anderen Versuchen verwendet. Das Tier befindet sich noch am Leben und ist gesund.

Es ist aus diesen Versuchen zu schliessen, dass Methylenblau Tuberkelbazillen abzutöten vermag, einerlei ob dieselben sich in feiner Verteilung in der Farbstofflösung befinden, in kompakten Massen in der Kultur von der Farbstofflösung überschichtet werden oder auf farbstoffhaltige Nährböden übertragen sind. Es bedarf wenn auch kleiner, so doch wägbarer Methylenblaumengen, um den Tuberkelbazillus soweit zu schädigen, dass er, wenn auf Meerschweinchen überimpft, nicht zu tuberkulöser Erkrankung führt. Ist der Farbstoff in grosser Verdünnung in der Lösung enthalten, so muss die Einwirkungszeit eine längere sein, als bei konzentrierteren Lösungen. In der Farbstofflösung aufgeschwemmte Bakterien werden schneller geschädigt als Bakterienkolonien. Am wirksamsten ist es, wenn der Farbstoff dem Nährboden zugesetzt wird, auf dem sich die Bakterien entwickeln sollen.

Wirkung kleiner Kupfermengen auf in der Lösung aufgeschwemmte Tuberkelbazillen.

a) Wässerige Kupferlösungen.

Versuch vom 17. VII. 1911: mit schwach virulentem Bakterienstamm. **0,4 mg** Tuberkelbazillen werden in 1 Tropfen einer 1%igen Kupferchloridlösung fein verteilt; in der Lösung sind **0,18 mg** Kupfer enthalten. Die Bakterien bleiben während **1** Stunde in der Lösung. Die gleiche Bakterienmenge bleibt **24** Stunden in einer gleich konzentrierten Kupferlösung. Zwei Meerschweinchen werden, das erste nach einer, das zweite nach 24 Stunden mit den also vorbehandelten Bakterien infiziert. Bei Versuchstier 1 (nach 1 Stunde geimpft) entsteht an der Impfstelle ein Infiltrat (12. VIII. 1911). Dasselbe wird nicht resorbiert, es bildet sich ein tuberkulöser Abszess, der sich durch eine kleine Fistelöffnung nach aussen entleert. Der Abszess reinigt sich und die Fistel verheilt nach 4 Monaten. Die Inguinaldrüsen schwellen auf der Infektionsseite bis zu Erbsengrösse an (30. XII. 1911), bilden sich aber wieder zurück, so dass sie schliesslich (1. IV. 1912) nicht mehr palpabel sind. Ein Jahr nach der Infektion (19. VIII. 1912) bilden sich beiderseits in der Inguinalgegend starke Drüsenpakete. Am 20. XII. 1912 abszediert die verheilt gewesene Infektionsstelle von neuem und am 19. III. 1913 geht das Tier infolge einer Ruptur eines Lebergefässes ein. Die Sektion ergibt: Verwachsungen der Haut mit den Bauchdecken an der Infektionsstelle, vergrösserte, gelb-rötlichen Eiter enthaltende Inguinaldrüsen auf der Infektionsseite, vereinzelte frische Tuberkel auf der sonst noch nicht makroskopisch veränderten Leber, zahlreiche frische Tb.-Herde auf der sonst lufthaltigen Lunge, etwas vergrösserte Milz ebenfalls mit frischen Tb.-Herden an der Oberfläche. Das Meerschweinchen ist an Verblutung zugrunde gegangen, alle Organe zeigen aber frische, zum Teil ausgebreitete tuberkulöse Herde. Die einstündige Vorbehandlung der Bakterien mit Kupferchloridlösung hat somit nur dazu beigetragen, dass die Erkrankung sich sehr viel langsamer entwickelte als bei den Kontrolltieren, die Bakterien waren durch den einstündigen Aufenthalt in einem Tropfen 1%iger Kupferchloridlösung nur abgeschwächt und nicht abgetötet.

Bei dem nach **24** Stunden infizierten Versuchstier bildete sich an der Impfstelle eine Nekrose, die nach 8 Wochen (14. X. 1911) vollkommen verheilt war. Die Inguinaldrüse auf der Infektionsseite hatte sich zu einer flachen Bohne vergrössert. Später gingen die



Drüsen wieder etwas zurück und waren schliesslich in ein so dickes Fettpolster eingebettet, dass sie kaum noch gefühlt werden konnten. Bis Ende März 1912 blieb das Tier vollkommen normal, um diese Zeit erkrankte es an einer Stallseuche (Diplokokkeninfektion), der es am 9. IV. 1912 zum Opfer fiel. Bei der Sektion war die Infektionsstelle so glatt verheilt, dass die Narbe nicht mehr aufgefunden werden konnte, die vergrösserte Inguinaldrüse war sklerotisiert, enthielt aber in ihrem Zentrum noch etwas Eiter. Die inneren Organe liessen keinerlei tuberkulöse Veränderungen erkennen. Die 24stündige Einwirkung des Kupferchlorids hatte demnach die Bakterien soweit abgeschwächt, dass ausser einer tuberkulös veränderten Inguinaldrüse, keine Erkrankung nachzuweisen war.

Weitere Versuche mit wässeriger Kupferlösung wurden mit einem hochvirulenten Tuberkelbazillenstamm (Stamm Bern) am 27. II. 12 aufgenommen.

Zweimal **0,25 mg** Tuberkelbazillen werden je in einen halben ccm Kupferchloridlösung eingelegt und nach **5** bzw. **24** Stunden je einem Meerschweinchen unter die Bauchhaut eingeimpft. Der Kupfergehalt der Lösung beträgt in jedem Glas **1,8 mg** auf Kupfer berechnet.

Nach vier Tagen entstand bei beiden Versuchstieren an der Impfstelle ein kleines Infiltrat, das sich bis zum 19. III. 12 nur wenig vergrösserte, dann aber erweichte und den Eiter nach aussen entleerte. Es bildete sich über der Fistelöffnung ein Schorf, unter dem Eiterung bestehen blieb. Die Inguinaldrüsen vergrösserten sich beiderseits nur wenig, sie waren von der Grösse kleiner Linsen. 14 Tage nach der Infektion setzte kontinuierliches Fieber ein, das bis kurz vor dem Tod des einen Tieres, der am 7. Mai, 10 Wochen nach der Infektion erfolgte, bestehen blieb. Die Temperaturen bewegten sich zwischen 39,7 und 40,2°. Die Gewichtskurve war bei beiden Tieren von Anfang an eine sehr schlechte. Bei dem nach fünf Stunden infizierten Meerschweinchen fiel das Körpergewicht sofort ab, bei dem nach 24 Stunden geimpften war in den ersten Wochen eine kleine Gewichtszunahme zu verzeichnen, von der dritten Woche an nahm aber auch hier das Gewicht langsam ab.

Der Tod trat bei dem nach fünf Stunden geimpften Meerschweinchen nach 8 Wochen, bei dem andern nach **10** Wochen ein. Bei beiden ergab die Sektion tuberkulöse Veränderungen in Leber, Lunge und besonders in der Milz, die bei dem nach fünf Stunden geimpften Tiere zu miliarer Ausbreitung neigten. Von den Kontrolltieren unterschieden sich diese Meerschweinchen nicht



im klinischen Verlauf der Erkrankung, wohl aber in den Veränderungen der Organe, die bei beiden Kontrollen mit Miliartuberkel besät und durchsetzt waren, während die mit den vorbehandelten Bakterien geimpften Meerschweinchen weniger ausgebreitete Krankheitsherde zeigten.

Bei einem zweiten Versuch verwendete ich statt dieser Kupferchloridlösung eine solche von Kupfernatrium-Tartrat. Die Tuberkelbazillen blieben wie im ersten Versuch 5 bzw. 24 Stunden in der Lösung und wurden nach dieser Zeit auf zwei Meerschweinchen überimpft. Beide Tiere erkrankten an Tuberkulose, aber der Verlauf der Erkrankung und der Organbefund liessen, wenigstens bei dem nach 24 Stunden geimpften Meerschweinchen, eine deutliche Abschwächung der Bakterien erkennen. Bei beiden Tieren bildete sich an der Infektionsstelle ein tuberkulöser Abszess, der sich bei dem nach 24 Stunden infizierten Tiere entleerte und ausgesprochene Heilungstendenz zeigte. Unter dem Schorf, der sich über der gereinigten Abszesshöhle bildete, ging der Eiterungsprozess nicht weiter. Die Inguinaldrüsen schwollen bis zu der Grösse kleiner Erbsen an. Die Körpertemperatur blieb bei diesem Tier eine Woche länger normal, als bei den Kontrollen und den Tieren aus dem Kupferchloridversuch. Am 18. März 1912 setzten plötzlich Fiebertemperaturen ein, die bis zum Tod des Tieres, der nach weiteren drei Wochen erfolgte, bestehen blieben, und bis zu 41 Grad anstiegen. Die Sektion des Meerschweinchens ergab als unmittelbare Todesursache Peritonitis infolge einer Diplokokkeninfektion, die Bauchorgane zeigten fibrinösen Belag, in dem die Diplokokken in Reinkulturen enthalten waren. Die tuberkulösen Veränderungen der Organe waren nur wenig ausgedehnt. Auf der Lunge befanden sich ganz vereinzelte Tuberkelknötchen, auf Leber und Milz fehlten dieselben an der Oberfläche, im Ausstrich der Organe liessen sich aber mikroskopisch vereinzelte Tuberkelbazillen nachweisen, so dass ein späterer Ausbruch der Krankheit nicht ausgeschlossen gewesen wäre. Die Leber war normal gefärbt, weich und hatte eine glatte Oberfläche. Die Milz war sehr wenig vergrössert.

Die Erkrankung des nach 5 Stunden geimpften Meerschweinchens war sehr viel schwerer. Der Impfabszess hatte keine Neigung zu verheilen; während die kraterförmige Abszessöffnung sich mit Schorf bedeckte, ging die Eiterung in den tieferen Schichten weiter. In der Umgebung des Impfabszesses kam es zur Bildung neuer Infiltrate. Vierzehn Tage nach der Infektion schwollen die Inguinaldrüsen auf der Infektionsseite stark an und erreichten am 8. Mai, sechs Wochen nach der Infektion, Walnussgrösse. Auf der anderen



Seite waren die Drüsen ebenfalls krankhaft verändert und etwa bohnengross. Der Tod des Tieres erfolgte am 25. Mai, also drei Monate nach der Infektion. Die Sektion ergab, dass wohl am Grund des Impfabszesses Vernarbung eingetreten war, dass sich aber in der Unterhaut oberhalb des Impfabszesses zahlreiche kleine Tuberkelknötchen neu gebildet hatten. Die Inguinaldrüse der Impfseite war erweicht und mit käsiger Masse erfüllt, die zuführenden Gefässstränge rechts und links mit Knötchen besetzt, die Drüsen der anderen Seite enthielten ebenfalls Käse, waren aber aussen sklerotisiert. In gleicher Weise waren die Bronchial- und die Mesenterialdrüsen verändert. Nicht weniger schwer waren die inneren Organe erkrankt. Das Netz war dicht mit Tuberkelknötchen besetzt. Leber und Milz waren vergrössert, die Leber von körnigem Aussehen mit vereinzelten Tuberkelknötchen an der gelblichen Oberfläche, die grün gefleckt war. Die Milz $4^1/_2$ cm lang, rotbraun mit gelben vorspringenden Herden, an ihrer Oberfläche fanden sich vereinzelte frische Tuberkel. Die Lunge in allen Teilen mit älteren grösseren, vorspringenden, zusammengeflossenen tuberkulösen Herden besetzt. Beim Durchschneiden der Lunge zeigte es sich, dass das Innere der grösseren Herde zerfallen, dass Kavernen entstanden waren, eine Erscheinung, die beim Meerschweinchen selten beobachtet wird und auf einen chronischen Verlauf der Erkrankung, wie er bei Infektionen mit weniger virulenten Bakterien entsteht, hinweist. Die Körpertemperatur dieses Tieres war von Anfang an wenig konstant, von der dritten Woche nach der Infektion an stieg dieselbe im Mittel über 39° und erhob sich bis zum Schluss allmählich ansteigend im Mittel bis zu 40°. Es deutet auch dieses allmähliche Steigen der Temperaturkurve auf einen chronischen Verlauf der Erkrankung hin.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass der 24stündige Aufenthalt dieser Tuberkelbazillen in Kupfernatrium-Tartrat-Lösung die Bakterien soweit zu schädigen vermochte, dass der Ausbruch der Krankheit, wie der Organbefund der eingegangenen Tiere nach sechs Wochen zeigte, zum mindesten hinausgeschoben war. Die kurze Einwirkungszeit der Kupferlösung von fünf Stunden zeigte sich indessen nur insofern von Einfluss, als die Erkrankung dadurch einen mehr chronischen Verlauf bekam, eine Veränderung der Bakterienvirulenz, die ebenfalls als ein Ergebnis ihrer Abschwächung zu betrachten ist.

b) Ölige Kupferemulsionen.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche zeigen, dass die schädigende Wirkung der Kupfersalze auf den Tuberkelbazillus weit grösser ist, wenn sie statt in wässeriger Lösung als Lezithinverbindung



in öliger Emulsion, speziell in Lebertran emulgiert in Anwendung kommen. Auch die Bakterien des sehr virulenten Stammes, mit dem die vorhergehenden Versuche ausgeführt worden sind und die durch wässerige Kupfersalz-Lösungen nicht abgetötet wurden, verloren in der Kupferlezithin-Lebertranemulsion nach 24 Stunden ihre Entwickelungsfähigkeit vollkommen.

Versuchsanordnung: In $^1/_2$ ccm Zimtkupferlezithin-Lebertranemulsion von gleichem Kupfergehalt wie die wässerigen Kupferlösungen, wurden **0,25 mg** Tuberkelbazillen des Berner Stammes eingelegt und darin möglichst fein verteilt. Diese Bazillen wurden nach **5** Stunden einem Meerschweinchen unter die Bauchhaut eingespritzt. Die gleiche Menge ebenso vorbehandelter Bakterien wurde einem zweiten Meerschweinchen nach **24** Stunden eingeimpft. Bei dem nach 5 Stunden geimpften Tier war in den ersten 8 Tagen keinerlei Infiltrat an der Infektionsstelle zu beobachten, im Gegensatz zu den Kontrolltieren dieses Versuches und den Meerschweinchen der vorher beschriebenen Versuche. Erst in der zweiten Woche nach der Infektion entstand eine strangförmige Schwellung, die sich von der seitlich gelegenen Impfstelle bis in die Mitte des Bauches ausdehnte. Dieser Strang bildete sich aber im Verlauf von vier Wochen zurück (1. IV. 12), so dass nur noch ein kleiner harter Knoten die Stelle bezeichnete, wo die Infektion erfolgt war. Bis zum 1. IV. 12 waren auch die Inguinaldrüsen normal geblieben. Im Laufe des Monats April begannen die Drüsen in der Inguinalgegend auf der Infektionsseite zu schwellen, sie wurden etwa bohnengross und es war damit erwiesen, dass die Bazillen des Impfmaterials nicht gänzlich abgetötet waren, sich im Körper wieder vermehrt hatten und voraussichtlich zu einer allgemeinen Tuberkulose führen würden. Auch die Temperaturkurve bestätigte diese Annahme (Tafel VIII).. Bis zum 27. März, somit vier Wochen nach der Infektion, war die Körpertemperatur des Impftieres normal geblieben, von diesem Zeitpunkt an stieg die Temperatur, die vorher im Mittel 39° nicht überschritten hatte, sogar meist unter 39° geblieben war, auf 39,3°, einen Monat später auf 39,5° im Mittel mit einem Maximum bis zu 40°. Aus diesem sehr langsamen Ansteigen des Fiebers und der nicht sehr hohen Maximaltemperatur war zu schliessen, dass die Infektion durch die Vorbehandlung der Bakterien einen weniger akuten Charakter angenommen hatte, das kontinuierliche Fieber zeigte aber auch, dass die Allgemeinerkrankung im Fortschreiten begriffen war.

Das Tier ging 11 Wochen nach der Infektion an einer fibrinösen Peritonitis, die durch Diplokokken hervorgerufen war, zugrunde. Bei der Sektion des Tieres stellte sich heraus, dass an

der Infektionsstelle unter der Haut ein abgekapselter Käseherd zurückgeblieben war, der sich von aussen als hartes Knötchen anfühlte. Die Wände dieser körnig zerfallene, trockene Käsemassen enthaltenden Tasche waren abgeheilt und der Inhalt des kleinen Abszesses zum Teil resorbiert. Die bohnengrosse Inguinaldrüse war ebenfalls verkäst, die der anderen Seite normal, wie auch die Axillar- und Halsdrüsen. Alle Bauchorgane waren mit einem dicken Fibrinbelag belegt, in dem sich Diplokokken in Reinkulturen nachweisen liessen. Leber und Milz waren vergrössert, wie es bei tuberkulöser Allgemeinerkrankung die Regel ist, die Leber zeigte aber nur wenige gelb verfärbte Flecken am Rand, es war weder allgemeine Verfettung noch ausgesprochene Bindegewebswucherung eingetreten, ihre Oberfläche erschien glatt ohne frische Tuberkel. Die Milz war blaurot gefärbt und hatte gelbe Flecken an ihrer Oberfläche, die tuberkulösen Veränderungen dieses Organes waren ausgesprochener als in der Leber. Die Lunge zeigte an ihrer Spitze mehrere glasige Knötchen, vereinzelte bräunliche Flecken auf den Unterlappen waren, als Reste kleiner Blutungen, zurückgeblieben. Trotzdem das Tier die Infektion mit am längsten überlebt hatte, waren die tuberkulösen Veränderungen sowohl lokal wie in den Drüsen und Organen sehr viel geringfügiger, als bei allen bisher beschriebenen Tieren dieser Versuchsreihe.

Von überraschender Wirkung war der *24stündige* Aufenthalt der Tuberkelbazillen in der Zimtkupferlezithin-Lebertranemulsion. Das mit diesen Bakterien geimpfte Meerschweinchen zeigte an der Infektionsseite selbst weder Infiltrat noch Abszess. 14 Tage nach der Infektion war allerdings ein kleiner Abszess ein Finger breit oberhalb der Infektionsstelle zu beobachten, der aber in keinem Zusammenhang mit dieser stand und wahrscheinlich von einer Bissverletzung herrührte. Gleichzeitig beobachtete man in der Mitte des Bauches eine strangförmige Schwellung, die sich ebensowenig nach der Infektionsstelle verfolgen liess. Die Inguinal- und Axillardrüsen blieben auf beiden Seiten normal, wenigstens bis zum 8. VIII. An diesem Tage beobachtete ich, dass sie auf Erbsengrösse angeschwollen waren. Nach einer Einreibung mit Kupferlezithinsalbe wurden die Drüsen wieder normal und auch das Infiltrat in der Mitte des Bauches hatte sich verloren. Von da an zeigte das Tier nicht die geringsten Andeutungen einer tuberkulösen Erkrankung, es entwickelte sich besonders kräftig. Im Mai 1913 erlag es nach einem Kampf mit anderen Böcken infolge innerer Verblutung. Bei der Sektion war nur noch an der Infektionsstelle ein kleiner bindegewebiger Strang als Narbe sichtbar. Die Inguinaldrüsen waren etwas vergrössert aber völlig sklerotisiert. Keines der inneren Organe zeigte tuberkulöse

Veränderungen, auch keine abgeheilten tuberkulösen Herde (Tafel X). In diesem Fall waren somit die Tuberkelbazillen durch den 24stündigen Aufenthalt in der Kupferlezithin-Lebertranemulsion so stark geschädigt, dass sie im Organismus des Tieres keine Allgemeinerkrankung mehr herbei führen konnten. Interessant ist bei diesem Versuchstiere auch das Verhalten der Temperaturkurve, die mit dem Organbefund durchaus übereinstimmend war. Unmittelbar nach Überimpfung der Bakterien, machte sich eine kleine Temperatursteigerung bemerkbar, die nach wenigen Tagen abgeklungen war, von da an fiel die Temperatur, so dass sie den grössten Teil der Zeit im Mittel 38,5° betrug (Tafel IX). Kurz zusammengefasst ergaben die Abtötungsversuche an Tuberkelbazillen in verschiedenen Kupfersalzlösungen das Folgende:

Bei schwach virulentem Tuberkelbazillenstamm.

Kontrollen: Infiziert mit 0,5 mg Tuberkelbazillen, Lebensdauer im Mittel 28 Wochen.

Sektionsbefund:

Infektionsabszess nicht verheilt, Drüsentuberkulose, mehr oder weniger ausgebreitete tuberkulöse Veränderungen in allen Organen.

Versuch:

Die Bakterien liegen, bevor sie zur Infektion verwendet werden, in Kupferchloridlösung, Kupfergehalt: 0,18 mg auf 0,4 mg Bakterien:

Wirkungsdauer: 1 Stunde. Lebensdauer des Versuchstieres 32 Wochen. Sektionsbefund: Infektionsstelle verheilt. Tuberkulöse Inguinaldrüse auf der Infektionsseite. Beginnende Leber- und Milztuberkulose. Frische, ausgedehnte Lungentuberkulose.

Todesursache: Innere Verblutung infolge Ruptur eines Lebergefässes.

Wirkungsdauer: 24 Stunden. Lebensdauer des Versuchstieres 36 Wochen. Infektionsstelle glatt verheilt. Inguinaldrüse auf der Infektionsseite aussen sklerotisiert, innen etwas Eiter. Organe frei von tuberkulösen Veränderungen.

Die 24stündige Einwirkung von **0,18 mg** Kupfer als Kupferchlorid war ausreichend, um **0,4 mg** eines schwach virulenten Tuberkelstammes Typus humanus so weit abzuschwächen, dass ein mit den Bakterien geimpftes Meerschweinchen nicht mehr allgemein erkrankte, der einstündige Aufenthalt in Kupferchlorid reichte dazu nicht aus.



Versuche mit stark virulenten Bakterien.

Kontrollen mit 0,25 mg Bazillen infiziert.

Kontrolle I. Lebensdauer 8 Wochen.

Sektionsbefund:

Infektionsstelle abszediert. Drüsentuberkulose.

Lunge: Zahlreiche Tuberkel besonders auf dem Mittellappen und an den Spitzen in Gruppen beisammenstehend. Auf dem Unterlappen vereinzelt.

Leber: Oberfläche körnig, besät mit Miliarknötchen.

Milz: 6 cm lang, braunrot, besät mit Miliarknötchen.

Kontrolle II. Lebensdauer 12 Wochen.

Sektionsbefund:

Abszess an der Impfstelle. Drüsentuberkulose.

Lunge: Zahlreiche grosse zusammengeflossene Tuberkelherde besonders im Unterlappen und linken Oberlappen.

Leber: Gelbbraun, körnige Oberfläche, besät mit Miliarknötchen.

Milz: 7 cm lang, 4 cm breit, braunrot mit grossen weissen Flecken (Koagulationsnekrose), auf den roten Stellen Miliarknötchen.

Versuchstier I.

Die Bakterien 0,25 mg liegen, bevor sie zur Infektion verwendet werden, in Kupferchloridlösung = 1,8 mg Cu.

Einwirkungsdauer: 5 Stunden. Das Versuchstier lebt 8 Wochen.

Sektionsergebnis:

Abszess an der Impfstelle verschorft, nicht verheilt, Drüsentuberkulose.

Lunge: Lufthaltig, vereinzelte Tuberkelknoten auf allen Lappen zerstreut.

Leber: Leicht körnige Oberfläche, zerstreute grössere Tuberkelherde, dazwischen Miliarknötchen.

Milz: 6,5 cm lang, Milliarknötchen an der Oberfläche.

Versuchstier II.

Einwirkungsdauer: 24 Stunden. Das Versuchstier lebt 10 Wochen.

Sektionsergebnis:

An der Infektionsstelle tiefe Nekrosen. Drüsentuberkulose.

Lunge: In der Tiefe an der rechten Spitze grössere Tuberkel.

Leber: Leicht körnige Oberfläche. Färbung normal. Vereinzelte Tuberkel an der Oberfläche.



Milz: 8 cm lang, rotbraun mit weissen Flecken (Koagulationsnekrose). Keine Miliarknötchen an der Oberfläche.

Versuchstier III.

Die Bakterien 0,25 mg liegen, bevor sie zur Infektion verwendet werden, in Kupfer-Natrium-Tartrat-Lösung, Kupfergehalt 1,8 mg.

Einwirkungsdauer: 5 Stunden. Das Versuchstier lebt 12 Wochen.

Sektionsergebnis:

Abszess in der Umgebung der Infektionsstelle. Ausgebreitete Drüsentuberkulose.

Lunge: Auf allen Lappen grosse, vorspringende Tuberkel. Diese enthalten Kavernen.

Leber: Gelbgrau gefärbt, mit grossen grünen Flecken an der Oberfläche, vereinzelte Tuberkel.

Milz: 4,5 cm lang, grössere vorspringende Tuberkel an ihrer Oberfläche.

Versuchstier IV.

Einwirkungsdauer: 24 Stunden. Das Versuchstier lebt 32 Wochen.

Sektionsergebnis:

Abszess an der Infektionsstelle verschorft, Drüsentuberkulose.

Lunge: Ganz vereinzelte Tuberkel.

Leber: Glatte Oberfläche normale Farbe, keine Tuberkel an der Oberfläche.

Milz: 3 cm lang, ganz vereinzelte Tuberkel.

Versuchstier V.

Die Bakterien liegen, bevor sie zur Infektion verwendet werden, in Lekutyl, Kupfergehalt 1,8 mg Cu.

Einwirkungsdauer: 5 Stunden. Das Versuchstier lebt 44 Wochen.

Sektionsergebnis:

An der Infektionsstelle ein abgekapselter Käseherd. Die Inguinaldrüsen auf der Infektionsseite tuberkulös.

Lunge: An der Spitze vereinzelte Tuberkel.

Leber: Am Rand gelbe Flecken. Auf der Oberfläche keine Tuberkel.

Milz: Vergrössert, 5 cm lang, blaurot mit gelben Flecken.

Todesursache: Fibrinöse Peritonitis infolge von Diplokokkeninfektion.



Versuchstier VI.

Einwirkungsdauer: 24 Stunden. Das Versuchstier lebt 68 Wochen.

Sektionsergebnis:

Infektionsstelle von aussen nicht mehr sichtbar, glatt vernarbt. Inguinaldrüsen auf der Infektionsseite vollkommen sklerotisiert. Die innern Organe sind ohne jede nachweisbare tuberkulöse Veränderung (Tafel X). Länge der Milz 2,5 cm.

Todesursache: Innere Verblutung infolge Ruptur eines Lebergefässes.

Klinischer Verlauf, Lebensdauer und Organbefund nach der Sektion ergeben, dass Kupfer in Form von Lekutyl, d. h. als Zimtkupferlezithin-Lebertranemulsion die Tuberkelbazillen sehr viel mehr schädigt als Kupfersalze in wässeriger Lösung. Bei der Verwendung von Kupferlezithinlebertran genügt, auch wenn es sich um stark virulente Bakterien handelt, eine Einwirkungszeit von 24 Stunden, um die Bakterien so weit zu schwächen, dass eine Allgemeinerkrankung des Impftieres nicht mehr zustande kommt.

Am 26. V. 14 wurden noch weitere Abtötungsversuche begonnen, die sich von den bisher besprochenen dadurch unterschieden, dass die Bakterien nicht in feiner Verteilung, sondern in Klumpen in die Lösung eingelegt wurden. Je 1 mg Tuberkelbazillen von einer sehr virulenten Bakterienkultur (Stamm Ehrlich) wurde unzerteilt in Kupferchloridlösung bzw. Dimethylglykokollkupferlösung gebracht und 24 bzw. 48 Stunden darin gelassen.

Soweit der Erfolg bisher zu übersehen ist, sind alle mit diesen Bakterien geimpften Tiere tuberkulös erkrankt, 2 Tiere sind auch schon mit tuberkulöser Veränderung der Organe eingegangen: $CuCl_2$ (48 Stunden) nach 10 Wochen, H (24 Stunden) nach 13 Wochen. Der Verlauf der Erkrankung unterscheidet sich klinisch in ganz charakteristischer Weise von dem der Kontrolle, die nach acht Wochen an schwerer Miliartuberkulose zugrunde ging. Dieser Unterschied kommt besonders darin zum Ausdruck, dass die Erkrankung bei den mit durch Kupfer abgeschwächten Bakterien geimpften Tieren, ihren akuten Charakter, der sich bei der Kontrolle zeigt, verloren hat und einen fast fieberlosen Verlauf nimmt. Die Kontrolle fieberte vom 15. Tag nach der Infektion an kontinuierlich und ziemlich hoch. Bei $CuCl_2$ (48 Stunden) setzte die höhere Temperatur nach ca. 3 Wochen ein. Bei H (24 Stunden) begann das Fieber erst nach der 11. Woche, die Lebensdauer des Tieres war 13 Wochen. Die beiden andern

3*



überlebenden Meerschweinchen waren am 3. September 1914 noch fieberfrei [1]).

Wirkung kleiner Kupfermengen bei Überschichtung kräftig wachsender Tuberkelbazillenkulturen mit der Lösung.

Versuch vom 16. I. 14. Eine gut gewachsene Tuberkelbazillenkultur (Stamm Ehrlich) wird mit 30 ccm einer Kupferchloridlösung, Kupfergehalt = **11 mg**, überschichtet. In ein zweites Kulturröhrchen wird in derselben Weise 30 ccm Dimethylglykokollkupferlösung, in eine dritte Kultur Zimtkupferlezithinemulsion gegossen. Der Kupfergehalt der Lösung in den Kulturen 2 und 3 beträgt je **3 mg.**

Die Bakterien in Kultur I wogen: 23 mg,
„ „ II „ 38 „
„ „ III „ 41 „

Die Kulturen blieben 24 Stunden im Brutschrank, nach dieser Zeit wurde die Kupfersalzlösung abgegossen. Erst am Nachmittag wurde neue Kupfersalzlösung eingefüllt, die wieder 24 Stunden über den Kulturen stehen blieb. Die Bakterien in Kultur I hatten in dieser Zeit, wie es sich annähernd berechnen liess, von den ihnen zur Verfügung stehenden 2×11 mg Kupfer **4,3 mg** aufgenommen, in Kultur II, der nur 6 mg zur Verfügung gestanden hatten, waren **3,7 mg** zurückgehalten worden. In der Kultur I betrug das Bakteriengewicht 23 mg, es hatten also hier, wo eine konzentriertere Kupfersalzlösung Verwendung gefunden hatte, je **5 mg** Tuberkelbazillen **1,0 mg** Kupfer festgehalten. In der zweiten Kultur, in der die Kupfersalzlösung weniger konzentriert war, kam **1 mg** Kupfer auf **10 mg** Tuberkelbazillen. Für Kultur III konnte die Kupferaufnahme nicht berechnet werden.

Nach dem verschieden grossen Sättigungsgrad der Tuberkelbazillen mit Kupfer war anzunehmen, dass eine gründlichere Schädigung der Bakterien in der Kupferchloridkultur stattgefunden haben musste, als in den beiden anderen Kulturen, wo den Bakterien weniger Kupfer zur Verfügung gestanden und auch weniger aufgenommen worden war. Der Tierversuch bestätigte auch diese Annahme für die Kultur II, wo die Bakterien mit Dimethylglykokollkupfer überschichtet worden waren. Nachdem die drei Kulturen noch bis zum 16. III. frei von Kupferlösung in dem Brutschrank gestanden hatten, wurden von jeder Kultur je **1 mg** Tuberkelbazillen auf ein Meerschweinchen überimpft. Von den Impftieren erkrankte nur eines an Tuberkulose und

[1]) Inzwischen sind auch diese an einer sehr langsam verlaufenden Tuberkulose mit ausgesprochen fibrösem Charakter zugrunde gegangen. H (48 Stunden) nach 5, $CuCl_2$ (24 Stunden) nach 6 Monaten 1 Woche. Entsprechend dem wenig akuten Verlauf der Erkrankung war auch die 4 bzw. 8 Wochen vor dem Tod einsetzende Temperaturerhöhung eine subfebrile.

zwar das mit Kultur II geimpfte. Die mit Kupferchloridlösung und Kupferlezithinemulsion überschichteten Bakterien waren soweit abgeschwächt, dass keine Erkrankung erfolgte. Es zeigte sich in diesem Versuch, dass die Kupferlezithinverbindung auch trotz ihres geringeren Kupfergehaltes an Wirksamkeit der stärkeren Kupferchloridlösung gleichkam.

Das Verhalten der Kupfersalze zum Tuberkulin.

Tafel XI.

Die im vorhergehenden mitgeteilten Experimente haben gezeigt, dass der Tuberkelbazillus in hohem Grad kupferaffin ist. Wir haben auch gesehen, dass die Tuberkelbazillen, wenn sie auf dem Nährboden mit Kupfersalzlösung überschichtet werden, mehr Kupfer in sich aufspeichern als der eiweisshaltige Nährboden der Kontrollröhrchen, auf dem sich keine Bakterien entwickelt haben. Für die mit Dimethylglykokollkupferlösung überschichteten Tuberkelbazillenkulturen fanden wir ferner, dass 10 mg Tuberkelbazillen 1 mg Kupfer festhalten, während in der konzentrierteren Kupferchloridlösung auf 5 mg Bazillen 1 mg Kupfer kam. Es ist daraus zu schliessen, dass die Resorption des Metalles durch die Tuberkelbazillen proportional ist zu der verfügbaren Kupfermenge.

Es kann nun die Frage aufgeworfen werden, welche Substanzen im Tuberkelbazillus es sind, die das Kupfer festhalten. Es wäre naheliegend anzunehmen, dass die Fettsäuren des Wachsmantels mit dem in Fettsäuren leicht löslichen Metall eine Verbindung eingehen, und dass die Eiweisskörper des Bazillenplasmas erst in zweiter Linie in Frage kommen. Dass der Wachsmantel von den Kupfersalzen durchdrungen und das Kupfer in ihm gebunden wird, scheint mir schon daraus hervorzugehen, dass die schmierige Masse, in die das Kupfer, einerlei ob es die Kulturen in Lösung überschichtet, oder im Nährboden enthalten ist, zuerst die Aussenschichten der Bakterienkolonien verwandelt, ausgesprochene Kupferreaktion gibt, aber auch noch säurefeste Eigenschaften zeigt. Ich fasse diese schmierigen Massen als die gelösten und zusammengeflossenen Wachsmäntel abgestorbener oder absterbender Bakterien auf, denn es können in ihnen schmächtige Bazillen nachgewiesen werden, die nur noch wenig säurefeste Substanz in ihrer Hülle enthalten.

Aber auch die von ihren Wachsmänteln vollkommen befreiten Tuberkelbazillen zeigen Kupfergehalt an, denn auch sie färben sich auf Ferrozyankaliumzusatz rot. Dadurch scheint mir bewiesen zu sein, dass die Kupfersalze nicht in dem Mantel der Bakterien an



Fettsäuren gebunden zurückgehalten werden, sondern, dass sie auch in den Bakterienleib eindringen und dort von dem Bakterienplasma reduziert werden.

Von besonderer Wichtigkeit schien es mir, festzustellen, wie sich das Kupfer zu den für den Wirtsorganismus giftigen Bestandteilen des Tuberkelbazillus verhält, zu den Endotoxinen, die in dem Tuberkulin enthalten sind. Um hierüber Aufschluss zu erhalten, habe ich die im folgenden beschriebenen Reagenzglasversuche gemacht.

Die Versuchsanordnung war die folgende (Taf. XI):

Es wurden hergestellt:

1. eine 1 : 1000 Lösung von Alttuberkulin Koch
2. eine 1 : 1000 Lösung von albumosefreiem Tuberkulin A.F.

5 Reagenzröhrchen wurden mit 2 ccm der Lösung 1, 5 Reagenzröhrchen wurden mit 2 ccm der Lösung 2 beschickt.

In die Röhrchen 1—5 beider Reihen wurden 1, 2, 4, 6, 8 Tropfen einer 1 %igen Kupferchloridlösung eingetropft.

5 Reagenzgläser werden als Kontrollen mit 2 ccm Wasser gefüllt und diesen ebenfalls 1, 2, 4, 6, 8 Tropfen einer 1 %igen Kupferchloridlösung zugesetzt.

In den Versuchsgläsern bildet sich nach einiger Zeit ein zuerst bläulich, dann weisslich-gelb erscheinender Niederschlag. Der Niederschlag ist in den mehr Kupfer enthaltenden Gläsern grösser als in den weniger Kupfer enthaltenden, er ist auch voluminöser in den Gläsern mit Alttuberkulinlösungen als in denen, die albumosefreies Tuberkulin enthalten.

Nach 24 Stunden werden sämtliche Röhrchen auf 5 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt, und aus jedem Glas 1 ccm der Mischung in eine andere Reagenzgläserreihe eingetragen und jedem Glas der neuen Reihe 5 ccm Aq. dest. zugefügt. In eine zweite Reagenzgläserreihe werden zu 5 ccm destillierten Wassers 2 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit aus den Versuchsgläsern eingefüllt. Mit der Kontrollflüssigkeit wird ebenso verfahren. Wir haben nun die Reihen:

$$\text{I und II Kontrollen:}\ \left.\begin{matrix} C & C & C & C & C \\ 1 & 2 & 4 & 6 & 8 \end{matrix}\right\} = \text{Tropfen Cu-Lösung.}$$

Die Zahlen bedeuten die Tropfenzahl der Kupfersalzlösung, die ursprünglich zugesetzt worden war.

$$\text{I und II Alttuberkulin:}\ \left.\begin{matrix} Tr & Tr & Tr & Tr & Tr \\ 1 & 2 & 4 & 6 & 8 \end{matrix}\right\} = \text{Tropfen Cu-Lösung.}$$

I und II albumosefreies

$$\text{Tuberkulin:}\ \left.\begin{matrix} A.F. & A.F. & A.F. & A.F. & A.F. \\ 1 & 2 & 4 & 6 & 8 \end{matrix}\right\} = \text{Tropfen Cu-Lösung.}$$

In diesen Gläsern befinden sich aliquote Teile (1 bzw. 2 ccm)



der Versuchs- und Kontrollflüssigkeiten, und durch Zusatz von einer Ferrozyankaliumlösung wird bestimmt, wieviel gelöstes Kupfersalz noch in der Flüssigkeit vorhanden ist, was durch die intensivere oder weniger intensive Rotfärbung der mit Ferrozyankalium versetzten Flüssigkeit zum Ausdruck kommt. Als Vergleichsbasis dienen die Kontrollgläser. Es ergibt sich: sowohl in den Reihen, wo nur 1 ccm Versuchsflüssigkeit zugesetzt worden ist, als auch in den Reihen mit 2 ccm, dass die Intensität der Lösung und damit der nachweisbare Kupfergehalt gleich ist bei:

C	Tr	A.F.	= Tropfen Cu-Lösung
1	2	2	
C	Tr	A.F.	= " "
2	4	4	
C	Tr	A.F.	= " "
4	6	6	
C	Tr	A.F.	= " "
6	8	8	

Es ist somit im zweiten Versuchsglas der Cu-Gehalt von einem Tropfen, in den anderen der von je zwei Tropfen der 1 %igen Kupferchloridlösung durch das in den Versuchsgläsern enthaltene Tuberkulin gebunden worden. Die, wenn auch wenig verschiedene Intensität der Färbung in den Tr bzw. A.F. enthaltenden Flüssigkeiten zeigt auch, dass Alttuberkulin mehr Kupfer absorbiert als das albumosefreie Präparat.

Wenn wir es versuchen zu berechnen, in welchem Verhältnis Tuberkulin Kupfer bindet, so ergeben sich folgende Werte:

Jedes Versuchsglas enthält 2 ccm = 2 mg Tuberkulin, da die Konzentration der Tuberkulinlösung 1 : 1000 war.

Aus der für die Kupfersalzlösung benützten Pipette gehen 2,5 Tropfen auf $^1/_{10}$ ccm.

1 Tropfen Kupferchloridlösung 1 % = $^1/_{25}$ ccm = 0,00016 Cu (berechnet nach der Formel: $CuCl_2 + 2\,H_2O$).

Es befanden sich somit in den Versuchsgläsern bei Beginn des Experimentes 2 mg Tuberkulin und 0,00016, 0,00032, 0,00064, 0,00096, 0,00128 g Cu.

In den Kontrollgläsern waren nur die Kupfermengen enthalten. Durch die mit dem Tuberkulin eingegangene Verbindung verminderte sich der Kupfergehalt in den Versuchsgläsern derart, dass:

verschwunden:

C_1 = 0,00016 Cu gleich wurde Tr A.F.$_2$ = 0,00032 Cu = 0,00016 Cu

$C_2 = 0{,}00032$ Cu gleich wurde $TrA.F._4 = 0{,}00064$ Cu $= 0{,}00032$ Cu
$C_4 = 0{,}00064$ Cu „ „ $TrA.F._6 = 0{,}00096$ Cu $= 0{,}00032$ Cu
$C_6 — 0{,}00096$ Cu „ „ $TrA.F._8 = 0{,}00128$ Cu $= 0{,}00032$ Cu

2 mg Tuberkulin haben somit in der schwächsten Konzentration 0,16 mg Kupfer gebunden, bei stärkerer Konzentration des Metalls 0,32 mg.

Nach längerem Stehen der Röhrchen wurden die durch die Farbenreaktion angezeigten Kupfermengen noch geringer, so dass jetzt gleich gefärbt waren (Taf. XI):

	verschwunden:		verschwunden:
$C_2 = Tr_4A.F._4$	$= 0{,}32$ mg Cu	$C_8 = Tr_{10}A.F._{10}$	$= 0{,}32$ mg Cu
$C_3 = Tr_6A.F._6$	$= 0{,}48$ mg Cu		
$C_4 = Tr_8A.F._8$	$= 0{,}64$ mg Cu		

Das Verhältnis der Bindung würde danach bald nach Eintritt der Reaktion sein:

bei Anwesenheit kleinster Kupfermengen:
1 Teil Kupfer auf 12 Teile Tuberkulin $= 1/12$;
bei höherer Kupferkonzentration:
1 Teil Kupfer auf 6 Teile Tuberkulin $= 1/6$.

Ich habe den Versuch verschiedene Male wiederholt und immer wieder dieselben Bindungsverhältnisse gefunden. Das Bindungsvermögen zwischen Kupfer und Tuberkulin steht also in einem geraden Verhältnis zur Konzentration der Kupfersalzlösung, es entspricht somit dem Verhalten, das wir beobachtet haben, wenn in der Kultur Tuberkelbazillen-Kolonien mit Kupfersalzlösungen in Berührung kamen, da auch hier die mit weniger konzentrierter Kupfersalzlösung überschichteten Bakterien absolut weniger Kupfer aufgenommen haben als die mit konzentrierteren Lösungen behandelten Kulturen.

Die Abschwächung der Tuberkulinwirkung durch Kupfer.

Mit Tafel XII.

Wir haben gesehen, dass das Tuberkulin und zwar sowohl das Alttuberkulin Koch, wie das albumosefreie Tuberkulin A. F. Kupfer bindet, wenn es mit Kupfersalzlösungen — Kupferchloridlösung — in Berührung kommt. Es ergab sich ferner, dass das Tuberkulin

um so mehr Kupfer aufnahm je konzentrierter die Kupferlösung war. Von der entstandenen Kupfertuberkulinverbindung fiel ein Teil als weisslicher Bodensatz aus, ein anderer Teil blieb in Lösung und verwandelte die vorher blaue Farbe des Kupferchlorids in grün, d. h. es kam durch das Hinzutreten des Tuberkulins eine Lösung zustande, in der die blauen Kupriionen nicht mehr die Farbe bestimmten. Von diesen Beobachtungen ausgehend war es naheliegend zu untersuchen, ob die spezifische Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus in dieser Kupferverbindung noch zum Ausdruck kommt, und ob das Kupfer in dieser Bindung seine Giftigkeit und Ätzwirkung vermehrt oder vermindert. Tuberkulöse Meerschweinchen reagieren bekanntlich schon auf verhältnismässig kleine Tuberkulindosen mit hohem Fieber. Grössere Mengen, 0,1—0,5 g, sind imstande, die Versuchstiere in kurzer Zeit nach 6—30 Stunden zu töten, je nachdem der tuberkulöse Prozess mehr oder weniger weit fortgeschritten ist. Diese Reaktionen mussten abgeschwächt verlaufen, für den Fall, dass das Tuberkulin in seiner Verbindung mit dem Kupfer an Wirksamkeit verloren hatte. Die Abschwächung der Kupferwirkung konnte in einer grösseren Toleranz gegen das Mittel, also in verminderter Giftwirkung im allgemeinen und lokal in geringerer Nekrosenbildung an dem Ort der Einspritzung zum Ausdruck kommen.

Ich benützte zu den Versuchen, die diese Fragen klären sollten, 3 Meerschweinchen, die durch Überimpfung kranker Organteile an Tuberkulose eingegangener Meerschweinchen tuberkulös geworden waren. Die Versuchstiere waren 8 Wochen vor Verabfolgung der Einspritzung infiziert worden und bei allen war die tuberkulöse Erkrankung zum Ausbruch gekommen. An den Impfstellen waren tuberkulöse Abszesse aufgetreten, die sich nach aussen geöffnet hatten, und unter dem zeitweilig gebildeten Schorf noch Eiterung zeigten. Auch die Inguinaldrüsen waren erkrankt, bei einem Tier waren sie erbsengross, bei den beiden anderen schon walnussgross geworden. Bei einem der Meerschweinchen waren auch die Axillardrüsen vergrössert und die Mesenterialdrüsen konnten deutlich palpiert werden. Das Körpergewicht hatten die Versuchstiere noch ziemlich gehalten; da sie bei Beginn des Versuches schon ausgewachsen waren, so konnten auch keine regelmässigen Gewichtszunahmen mehr erwartet werden.

Die der Prüfung unterworfenen Tuberkulinlösungen waren in folgender Weise zusammengesetzt:

I. Tuberkulin A. F.

II. Tuberkulin A. F. + Kupferchloridlösung in dem Verhältnis gemischt, dass in 1 ccm Tuberkulin $^{1}/_{10}$ ccm einer 50 %igen Kupferchloridlösung enthalten war.



III. Tuberkulin A. F. + Kupferchlorid in dem Verhältnis gemischt, dass 1 ccm Tuberkulin 5/10 ccm einer 50%igen Kupferchloridlösung zugesetzt wurden.

Von Lösung I wurde dem am kräftigsten erscheinenden Meerschweinchen 0,1 ccm subkutan eingespritzt, eine Dosis, die eine deutliche Reaktion hervorrufen musste, das Versuchstier aber nicht zu töten brauchte.

Von Lösung II wurde einem der kränkeren Tiere dieselbe Menge eingespritzt und ihm damit 0,09 mg Tuberkulin und 1,8 mg Kupfer einverleibt.

Von Lösung III, die mit Wasser auf 2 ccm aufgefüllt wurde, erhielt das dritte ebenfalls schon kränkere Versuchstier 0,2 ccm und damit eine Tuberkulindosis von 0,1 und eine Kupferdosis von 9,2 mg.

Die Versuchstiere waren schon mehrere Wochen vor Beginn des Versuchs regelmässig morgens und abends gemessen worden, so dass wir über deren normale bzw. durch die Organüberimpfung bedingten Temperaturschwankungen vollkommen orientiert waren.

Nach den Tuberkulineinspritzungen wurden die Temperaturen während mehrerer Tage zweistündlich bestimmt, und es zeigte sich dabei, dass bei den verschiedenen Tieren eine deutlich abgestufte Tuberkulinreaktion eintrat. Die höchste und schnellste Fieberreaktion wurde bei Versuchstier I beobachtet, das Tuberkulin ohne irgendwelchen Zusatz bekommen hatte. (Taf. XII_I.) Die Temperatur stieg innerhalb von 4 Stunden von 39 auf 41,1°, also um **2,1°**. Schon am Abend war die Temperatur wieder auf 39,6 gefallen, nach 24 Stunden trat aber eine zweite Erhebung auf 39,8 ein, die bis zum Abend wieder bis 39 abgeklungen war. Die akute Tuberkulinwirkung war nun überwunden, es machte sich aber die interessante Erscheinung bemerkbar, dass das Meerschweinchen von da an leicht fieberte, während seine Temperatur vorher nur ab und zu einmal die Norm überstiegen hatte. Drei Wochen nach der Einspritzung setzte dann höheres Fieber ein im Mittel 39,4 bis 39,5 und nach 6 Wochen erfolgte der Tod des Tieres, das inzwischen stark abgemagert war. Der Impfabszess hatte sich nach der Tuberkulinbehandlung nicht geschlossen, die Drüsen hatten sich noch mehr vergrössert, ebenso die Milz und Leber. Der Organbefund nach der Sektion des Tieres bestätigte den durch die klinischen Erscheinungen gewonnenen Eindruck, dass infolge der Tuberkulineinspritzung aus dem vorher chronisch verlaufenden Krankheitsprozess eine in schneller Ausbreitung begriffene Miliartuberkulose geworden war,



denn alle Organe, sogar die Nieren, waren mit frischen Tuberkeln besät.

Eine geringere, aber doch noch erhebliche Fieberreaktion und einen nur wenig abweichenden Krankheitsverlauf zeigte Versuchstier II, das mit Tuberkulin, dem pro ccm nur wenig Kupfer ($^1/_{10}$ ccm = 1,8 mg) zugesetzt worden war, eingespritzt wurde. (Taf. XII$_{II}$.) Die maximale Temperaturerhöhung trat bei diesem Tier erst nach 6 Stunden ein und betrug **1,5°** (39,3—40,8). Auch hier fiel am Abend die Temperatur auf 39,6, am nächsten Morgen auf 39, es erfolgte aber sowohl an diesem Nachmittag wie am Nachmittag des folgenden Tages eine abermalige Temperatursteigerung auf 39,7 bzw. 39,8. Von da an zeigte die Temperatur die deutliche Tendenz zu fallen, wenn auch dazwischen kleinere Fieberstösse die Kurve unregelmässig gestalteten. Sechs Tage nach der Einspritzung schien das Tier vollkommen entfiebert zu haben. Die Temperatur war regelmässig geworden und niederer als vor der Behandlung: im Mittel 39,1. In den darauf folgenden 8 Tagen trat wieder eine kleine Erhöhung der Temperatur ein: im Mittel 39,3 und diese hielt an bis zum Tod des Tieres, der nach weiteren 7 Tagen infolge einer Milzblutung in die Bauchhöhle erfolgte. Die Sektion ergab auch hier, dass die Infektionsstelle keine Heilungstendenz zeigte, die noch in Fett eingelagerten Inguinaldrüsen waren vergrössert und verkäst, Leber und Milz waren stark vergrössert, die Leber mit narbigen Einziehungen, die Milz mit frischen Miliarknötchen an ihrer Oberfläche. Von den Nieren war nur die rechte mit Miliartuberkeln bedeckt, die linke erwies sich als gesund. Auf der Lunge fanden sich vereinzelt stehende, ältere Krankheitsherde, die Herde waren zahlreicher auf der linken Lunge, also auf der Seite, auf der die Infektion erfolgt ist. Der Organbefund erweckte den Eindruck, dass die mit Kupfer kombinierte Tuberkulineinspritzung den Verlauf der Krankheit weniger ungünstig beeinflusst hatte, als die mit reinem Tuberkulin, weil namentlich die Ausbreitung der frischen tuberkulösen Herde keine so allgemeine war.

Bei Meerschweinchen III, dem 0,2 ccm der mit Kupfer reicheren Tuberkulinlösung, in 0,2 ccm waren 9,2 mg Kupfer enthalten, eingespritzt wurde, war die Abschwächung der Tuberkulinreaktion sehr deutlich. (Taf. XII$_{III}$.) Die maximale nach 4 Stunden eingetretene Temperatursteigerung betrug nur **0,7**: 39,2—39,9, bis zum Abend war die Temperatur wieder normal. Eine zweite Reaktion erfolgte aber am folgenden Tag mit einem Temperaturmaximum von 40,2. Das Fieber dauerte in annähernd gleicher Höhe 48 Stunden lang, worauf ein regelmässiges Abfallen der Temperatur bis zur normalen beobachtet wurde. Im



Gegensatz zu den beiden anderen Meerschweinchen, bei denen die Tuberkulinwirkung schon am Anfang stärker war und später leichte Temperaturerhöhungen mit Fieberstössen bestehen blieben, wurde hier der Verlauf der Temperaturkurve in den ersten 14 Tagen nach der Injektion ein sehr regelmässiger. Nach Ablauf dieser Zeit setzten aber plötzlich ganz unnormal niedere Temperaturen ein: 37°, die mit grossen Schwankungen weitere 14 Tage bis zum Tode des Tieres anhielten.

Der Organbefund nach der Sektion des Tieres ergab als besonders auffallende Erscheinung eine sehr ausgesprochene Bindegewebsvermehrung, in der Unterhaut auf der Bauchseite, in den Drüsen der Inguinalgegend und in Herzbeutel und Pleura. Der Boden des Infektionsabszesses zeigte frisches Granulationsgewebe und von den Rändern ausgehendes Wachstum. Die stark vergrösserten Inguinal- und Axillardrüsen auf der Infektionsseite enthielten noch Käseherde, die kleineren waren durch und durch sklerotisiert. In den Bauchorganen war die Tuberkulose viel weniger weit fortgeschritten als bei den beiden vorher beschriebenen Tieren. Die Leber war nicht vergrössert, hatte keine gelben Flecken und keine Miliarknötchen an ihrer Oberfläche, auf ihrer Unterseite fanden sich narbige Einziehungen. Durch die Ammoniakreaktion, die mit dem Lebergewebe Blaufärbung ergab, konnte die Gegenwart von Kupfersalzen nachgewiesen werden. Die Milz war nur mässig vergrössert, kleine weisse Flecken an ihrer Oberfläche liessen aber auf tuberkulöse Erkrankung schliessen. Die beiden Nieren waren gesund. Bei Eröffnung der Brusthöhle fanden sich Herzbeutel und Pleura schwer erkrankt, sie waren in eine derbe Schwarte verwandelt und mit der Brustwand verwachsen. Unter der Pleura liessen sich im Lungengewebe ziemlich zahlreiche ältere tuberkulöse Herde erkennen, die von Entzündungsgewebe umgeben waren, an einzelnen Stellen schienen sie in braune Knoten verwandelt zu sein. Die Beschaffenheit der Organe machte den Eindruck, dass eine eruptive Verbreitung der Infektionserreger nach der Einspritzung, wie es bei Versuchstier I, das mit reinem Tuberkulin gespritzt worden ist, nicht stattgefunden hat. Ob die entzündlichen Veränderungen in Lunge, Pleura und Herzbeutel auf Tuberkulinwirkung oder auf eine dazugetretene Brustseuchenerkrankung zurückzuführen ist, ist schwer zu entscheiden. Tuberkulöse Veränderungen waren auch hier vorhanden, sie trugen aber den Charakter eines länger bestehenden, langsam fortschreitenden Prozesses, ausserdem war eine Tendenz zur Heilung und Abkapselung der Krankheitsherde nicht zu verkennen.



Das Meerschweinchen hatte in diesem Versuch eine ausserordentlich hohe Kupferdosis ertragen. Es war zu keiner akuten Vergiftung gekommen, weil das Kupfer, das an das Tuberkulin gebunden war, erst allmählich frei und wirksam wurde. Aus diesem Grund war auch die lokale Ätzwirkung der Kupferchlorideinspritzung nicht grösser, als man sie schon bei viel kleineren Kupfermengen (2 mg) beobachtet. Das Kupfer hatte sich, soweit es nicht schon wieder ausgeschieden war, in der Leber abgelagert, zu kapillaren Blutungen oder Verfärbung, z. B. der Leber, die nach Kupfervergiftungen auftreten, war es nicht gekommen, ich glaube deshalb auch nicht, dass die bei dem Tier in den letzten 14 Tagen seines Lebens aufgetretenen Untertemperaturen als Symptom einer Kupfervergiftung anzusehen sind, um so weniger als diese unnormal niederen Temperaturen sehr häufig nicht nur im kachektischen Stadium der tuberkulösen Erkrankung, sondern auch in früheren Stadien beobachtet werden, wenn eine Infektion mit Stallseuchen dazutritt.

Wenn wir die im vorstehenden mitgeteilten Ergebnisse zusammenfassen, so tritt die Verschiedenheit in dem Verlauf der Temperaturreaktion bei den drei mit derselben Tuberkulindosis gespritzten Meerschweinchen vor allem als bemerkenswert hervor. Besonders auffallend ist der verschiedene Verlauf der Reaktion bei Meerschweinchen I und III.

Während bei Versuchstier I das reine Tuberkulin eine schon nach 4 Stunden einsetzende sehr heftige Temperatursteigerung zur Folge hatte, trat bei Versuchstier III am Tage der Einspritzung nur eine geringfügige Erhebung der Temperatur ein, die erst am 2. und 3. Tag zu einer gleichmässigen höheren Fieberreaktion wurde. Mit anderen Worten, die Tuberkulinreaktion wird durch die Gegenwart von Kupfer nicht aufgehoben, sie setzt aber weniger stürmisch ein, sie braucht eine gewisse Zeit, um sich zu entfalten.

Bei Versuchstier II trägt die Temperaturkurve noch mehr den Charakter der spezifischen Tuberkulinreaktion. Das Temperaturmaximum ist aber auch da nicht so hoch und es trat am zweiten Tag eine Nachwirkung ein, entsprechend der kleinen von dem zugeführten Kupfer gebundenen Tuberkulinmenge. Es scheint demnach, dass die Abspaltung des in den Körper eingeführten Kupfertuberkulins in den ersten drei Tagen nach der Einverleibung vor sich geht.

Interessant ist es ferner, dass die durch die Einspritzung mit reinem Tuberkulin im tuberkulösen Organismus erzeugte gesamte Wärmemenge fast dieselbe ist wie die durch Einspritzung des Kupfertuberkulins hervor-



gerufene Temperatursteigerung. Wenn wir nämlich die in den ersten 4 Tagen nach der Einspritzung gemessenen Wärmegrade, soweit sie 39 übersteigen, addieren, so erhalten wir nahezu dieselben Werte: I = 125; II = 124; III = 117. Es ist daraus zu schliessen, dass der Reiz, der durch die Tuberkulinreaktion in einem tuberkulösen Organismus auf das Wärmezentrum ausgeübt wird, im ganzen genommen derselbe bleibt ob reines Tuberkulin oder mit Kupfer vermischtes eingespritzt wird, es wird nur im einen Fall eine plötzliche, im anderen Fall allmählich eine Reihe von Teilreaktionen ausgelöst. Das an das Tuberkulin gebundene Kupfer hebt die Tuberkulinreaktion nicht auf, es schwächt sie nur wenig ab und regelt den zeitlichen Verlauf derselben. Die Reaktion kommt zustande, sobald im Körper des Tieres die Abspaltung des Tuberkulins vom Kupfer erfolgt.

Das Verhalten der Methylenblau- und Kupfersalze im tierischen Körper.

Mit Tafel XIII u. XIV.

Wir haben aus den vorhergehenden Ausführungen ersehen, dass der Tuberkelbazillus für Methylenblau- und Kupfersalze eine spezifische Bindefähigkeit besitzt. Es hatte sich gezeigt, dass er die beiden Substanzen nicht nur aus Lösungen, sondern auch aus damit getränkten Nährböden entnimmt, in sich aufspeichert und selbst in üppiger Kultur durch verhältnismässig sehr geringe Mengen des Farbstoffes und des Metalles geschädigt und schliesslich abgetötet wird. An diese Beobachtung reiht sich die Frage, wie die Methylenblau- und Kupfersalze den tierischen Organismus beeinflussen, denn nur wenn ihre Affinität zu den tierischen Geweben kleiner ist als zum Tuberkelpilz und wenn sie für den tierischen Organismus viel weniger giftig sind als für den Bazillus, können diese Mittel für die Abtötung des Parasiten im Wirtskörper in Frage kommen.

In erster Linie ist es wichtig zu wissen, in welchen Geweben die fraglichen Substanzen fixiert und durch welche Organe sie ausgeschieden werden, ob für sie eine besondere Bindungsfähigkeit durch das tuberkulöse Gewebe besteht, mit andern Worten, ob sie in der nächsten Umgebung der Krankheitserreger aufgespeichert werden. Ich suchte diese Fragen zuerst für die Methylenblausalze zu entscheiden.



Versuche im Reagenzglas: Wird einer Blutlösung vom Menschen oder vom Meerschweinchen Jodmethylenblau in kleinen Mengen zugesetzt (in 10 ccm Blutlösung waren 2 ccm einer Jodmethylenblaulösung 1:100000 enthalten), so färbt sich die Blutlösung bräunlich, als ob sich Methämoglobin gebildet hätte. Spektroskopisch lässt sich indessen nachweisen, dass eine Veränderung des Blutfarbstoffes nicht stattfindet und dass der Farbenwechsel durch Mischung von Rot und Blau zu erklären ist. Nach 6 Stunden sind die Blutkörperchen zu Boden gesunken und bilden einen blaurot erscheinenden Bodensatz, d. h. die Blutkörperchen sind von einer Lösung von Blutfarbstoff umgeben, auch die überstehende Flüssigkeit ist rötlichbraun gefärbt: es ist Hämolyse eingetreten.

Die hämolysierende Wirkung entfaltet der Farbstoff aber nur unter dem Einfluss des Lichtes, durch die im Sonnenlicht zustandekommende Aktivierung des Sauerstoffs.

Wenn wir Blut, dem Methylenblau zugesetzt worden ist, mikroskopisch untersuchen, so zeigen sich die weissen Blutzellen blau gefärbt, während die roten sich nicht verändern und den Farbstoff nicht aufnehmen. Nach längerem Stehen zerfallen die Leukozyten und es finden sich dann in dem Bodensatz nur noch blau gefärbte Körnchen und Schollen.

Versuche am lebenden Tier: Einem Kaninchen werden in die Ohrvene 2 ccm einer 1‰ Methylenblaulösung eingespritzt, nachdem dem Tier vorher aus demselben Gefäss eine Blutprobe zur Anfertigung von Präparaten entnommen worden ist. In Intervallen von 5 Minuten, 1/4 Stunde, 1/2 und 1 Stunde wird aus einer Vene des andern Ohres Blut entnommen und wie zu Beginn des Versuches zu Präparaten verarbeitet. Für das Auge ist die Farbe des Blutes nach der Einspritzung nicht wesentlich verändert, das Tier befindet sich wohl. Beim Vergleich der Präparate ergibt sich folgendes: das Präparat aus dem vor der Einspritzung entnommenen Blut zeigt im numerischen Verhalten der roten und weissen Blutzellen ein normales Bild, schon in dem 5 Minuten nach der Einspritzung entnommenen Blut finden sich zahlreiche polynukleäre Leukozyten, die bläulich gefärbt sind, ebenso finden sich Anhäufungen von bläulichen Körnchen, die den auch in vitro beobachteten Leukozytentrümmern entsprechen. Die Leukozyten sind im dritten Präparat — nach 1/4 Stunde — noch zahlreicher zu Haufen vereinigt und verklebt. Sie sind wie auch die Körnchenhaufen blau gefärbt. Nach 1/2 Stunde ist das Bild nicht wesentlich verändert, die weissen Blutzellen erscheinen jetzt zum Teil etwas gebläht. Eine Stunde nach der Einspritzung ist das Blutbild wieder annäherend dasselbe, wie zu Anfang, vor der Einspritzung,



die Leukozyten haben an Zahl abgenommen, sie sind aber noch schwach bläulich gefärbt und hängen mit Körnchenanhäufungen zusammen. Wir finden also, dass wenn Methylenblau in den Blutstrom eines Tieres eingeführt wird, nur die weissen Blutzellen eine Veränderung erleiden. Der Farbstoff wird von ihnen aufgenommen und bewirkt eine kurz andauernde Überschwemmung des Blutes mit diesen Zellen. Die Leukozyten scheinen aber auch durch Methylenblau geschädigt zu werden und zur Agglutination und zum Zerfall zu kommen. Der auf die Leukozyten ausgeübte Reiz dauert indessen nicht länger als eine Stunde, nach dieser Zeit entfärben sich dieselben wieder, und das Blutbild wird, auch was die Zahl der weissen Blutzellen betrifft, wieder normal. Das Methylenblau ist somit, wenn es in die Blutbahnen gelangt, für die roten Blutzellen indifferent, färbt und schädigt aber die Leukozyten und bewirkt eine vorübergehende Vermehrung dieser Zellelemente im peripheren Blut.

Nach den Versuchen von Ehrlich und Kowalewsky verschwindet der intravenös in den tierischen Organismus eingeführte Farbstoff dadurch aus dem Blutstrom, dass er schon nach kurzer Zeit teils in den Organen als Leukoverbindung fixiert und teils ausgeschieden wird. Bei den Versuchen der genannten Forscher, die an Hunden und Katzen ausgeführt worden sind, trat der Farbstoff bei dieser Art der Einverleibung schon nach wenigen Minuten in den Harn, die Galle, den Speichel und die Tränenflüssigkeit über. Nach Entblutung der Versuchstiere aus der Karotis fand sich Methylenblau in Pankreas, Hypophyse, Lymphdrüsen, Magen, Bronchialdrüsen und bisweilen auch in Nieren und Leber. Im Gehirn färbte sich die graue Substanz allmählich blau. (Kobert: Intoxikationen II. Auflage II. Bd. p. 652.)

Wird Methylenblau statt intravenös, subkutan einverleibt, so fällt das ausserordentliche Diffusionsvermögen des Farbstoffes auf. Schon geringe Mengen genügen, um unter der Einspritzungsstelle in grösserem Umkreis die Muskulatur und die unter derselben gelegenen Organe blau zu färben. Besonders leicht diffundiert der Farbstoff, wenn wir ihn unter die Bauchhaut einspritzen. Ein in dieser Weise kurz vor dem Eingehen behandeltes Tier zeigt oft, nachdem die Bauchhöhle eröffnet und der Luft Zutritt gegeben ist, intensiv blau gefärbte Leber und Darm, ist die Milz vergrössert, auch ebenso verfärbte Milzbezirke, die soweit reichen, als die Muskulatur gefärbt erscheint. Die Blaufärbung wird aber erst sichtbar, wenn dem Farbstoff, der in den Geweben und Organen als Leukoprodukt enthalten ist, Gelegenheit zur Oxydation gegeben wird. Ferner beobachtet man

nach subkutanen Einspritzungen, dass die Hautgefässe und auch die Gefässe der Muskulatur den Farbstoff aufnehmen, sie stellen auch weit über das Diffusionsbereich hinaus blaugefärbte Stränge dar. Am häufigsten beobachtet man diese Verfärbung der Gefässe in der Umgebung der Inguinaldrüsen, und so kann es vorkommen, dass die Lymphdrüsen selbst und deren umgebendes Bindegewebe einen bläulichen Ton annehmen. Die Meerschweinchen, bei denen ich die subkutanen Einspritzungen ausgeführt habe, resorbierten den Farbstoff nicht immer gleich gut. Bei kränkeren Tieren war die Resorption eine viel schlechtere als bei gesunden, und die Diffusionserscheinungen traten dann noch mehr in den Vordergrund, d. h. der Farbstoff blieb länger am Ort der Einspritzung liegen. Die Einspritzungen, die sonst gut ertragen werden und keine Reizerscheinungen auslösen, verursachen bei septischen Erkrankungen lokale Entzündungen, die unter Geschwürsbildung abheilen. Auch bei tuberkulösen Tieren ist die Resorption des Farbstoffes eine schlechte, sobald allgemeine Kachexie eintritt.

Eine Blaufärbung der Lunge habe ich bei Methylenblaubehandlung gesunder Meerschweinchen nicht beobachtet, sie tritt aber ein, wenn die Lunge tuberkulös ist und die Einspritzungen längere Zeit fortgeführt worden sind. Der Farbstoff gelangte in den von mir beobachteten Fällen nicht durch Diffusion und Resorption von der Pleura aus in das Lungengewebe, sondern war auf dem Blutweg dorthin geführt worden, und hatte sich in den Tuberkeln aufgespeichert. Wird eine solche Lunge aus der Brusthöhle entnommen, so erscheinen die Tuberkelknötchen zuerst grau oder gelblich, verfärben sich aber, nachdem sie einige Zeit der Luft ausgesetzt waren, mehr oder weniger intensiv blau. In einzelnen Herden liessen sich mit der Lupe sogar dunkelblaue feinste Gefässe erkennen[1]). Das tuberkulöse Gewebe hat überhaupt eine ganz ausgesprochene Fähigkeit, Methylenblau in sich aufzuspeichern, so kann man beobachten, dass sich der Eiter aus den tuberkulösen Impfabszessen, wenn er einige Zeit der Luft ausgesetzt war, blau oder grünlich färbt, und es gelang bisweilen darin blau gefärbte gekörnelte Stäbchen, die in ihrem Aussehen mit Tuberkelbazillen übereinstimmen, aufzufinden. Auch in den Tuberkeln der Lunge, die sich mit Methylenblau intensiv gefärbt hatten, waren in vereinzelten Fällen Tuberkelbazillen als blaugefärbte Stäbchen enthalten.

---

[1]) Eine Abscheidung des Farbstoffes in Form von Krystallen und Körnchen im Sputum von mit Methylenblau behandelten Phthysikern hat auch schon Einhorn beobachtet (Compendium 1907). Meine Beobachtungen beim Meerschwein werden durch Lydia M. De Witt (Methylen Blue in the treatment of Tuberculosis. Journ. f. Infect. Diseases Vol. 13. Nr. 3. Nov. 1913) bestätigt.

Es ist also nicht nur der Tuberkelbazillus, sondern auch das tuberkulöse Gewebe, das eine spezifische Bindungsfähigkeit für den Farbstoff zeigt, ein Bindungsvermögen, das das der gesunden Gewebe so sehr übertrifft, dass sich die Krankheitsherde schon makroskopisch durch ihre Färbung von den gesunden Teilen unterscheiden. Der Tuberkelbazillus muss demnach in dem erkrankten Organ in Berührung mit dem für ihn giftigen Farbstoff kommen, womit die Möglichkeit seiner Schädigung auch innerhalb des Wirtsorganismus gegeben ist. Voraussetzung ist es natürlich, dass es die Giftigkeit des Methylenblaus erlaubt, eine genügend grosse Menge desselben in den Körper einzuführen, um die Konzentration innerhalb der Krankheitsherde zu erreichen, die zur Abtötung oder doch wenigstens zur Abschwächung des Tuberkelbazillus notwendig ist. Um das Tuberkelbazillenwachstum in der Kultur zu hemmen, muss die Konzentration des Methylenblaus im Nährboden 1:1000000 betragen. Im Körper eines 500 g schweren Meerschweinchens wäre dieser Methylenblaugehalt mit der Einführung von 1/2 mg Farbstoff erreicht. Wir haben aber gesehen, dass das in den Körper eingeführte Methylenblau nur zum Teil in den Körpergeweben fixiert zum andern Teil ausgeschieden wird. Um den Bazillus dauernd zu schädigen, muss die Methylenblauzufuhr deshalb eine sehr viel ausgiebigere, oder eine länger fortgesetzte sein. Bei intravenöser Behandlung können grössere Dosen gegeben werden, nicht aber bei subkutaner Verabreichung, weil hier wenigstens bei Meerschweinchen Mengen, die 3/10 mg übersteigen, lokale Reizungen zur Folge haben. Ich habe daher bei Versuchen mit diesen Tieren durch eine monatelang fortgesetzte subkutane Behandlung mit kleinen täglichen oder jeden zweiten Tag eingespritzten Farbstoffmengen (0,1 bis 0,3 mg) die notwendige Konzentration im Säftestrom und in den Geweben zu erreichen gesucht. Wie aus der sichtbaren intensiven Blaufärbung der Lungenherde zu ersehen ist, war eine solche Aufspeicherung grösserer Methylenblaumengen am Orte der Erkrankung eingetreten und die Tiere hatten dabei nicht gelitten. Auch für den Menschen hat sich das Methylenblau als ein wenig giftiges Mittel erwiesen, so dass eine höhere Dosierung, wie namentlich die Arbeiten von Ehrlich 1890, Ehrlich-Guttmann 1891, Stilling 1890, Schindler 1892, Noguera 1904 und vieler anderer zeigen, nichts im Wege steht. Gewöhnlich wird der Farbstoff dem Menschen in Kapseln eingeschlossen innerlich verabreicht, da er von dem Darm aus schnell resorbiert wird. Seine Abscheidung erfolgt durch die Nieren, und zwar färbt sich der Harn meist schon nach wenigen Stunden blau und bleibt es mehrere Tage. Als Einzeldosis wird in der Regel 0,1 g verabreicht, es kann aber nach Schindler bis zu

1 g gestiegen werden. Diese hohen Dosen verursachen bei den ersten Gaben manchmal unangenehme Nebenerscheinungen, wie Nausea, Tenesmus, Strangurie, die jedoch, wie Schindler berichtet, bei Fortsetzung der Behandlung bald verschwinden, abgesehen von einzelnen Fällen absoluter Idiosynkrasie gegen das Mittel. Um im menschlichen Körper eine auf den Tuberkelbazillus noch wirksame Verdünnung zu erzielen, ist es aber gar nicht notwendig, bis zu den nicht mehr ganz gut verträglichen Dosen zu steigen. Bei 60 Kilo Körpergewicht würde eine Tagesdosis von 1 g Methylenblau schon einer Konzentration des Farbstoffes von 1:60000 entsprechen. Es würde also genügen, um den theoretischen Forderungen zur Abtötung der Bazillen zu entsprechen, nur den zehnten Teil — 0,1 g Methylenblau — täglich zu verabreichen, und da von Kobert angenommen wird, dass das Methylenblau unzweifelhaft schleimhautreizend wirkt, so dürfte bei sehr langem innerlichen Gebrauch des Mittels, wie es die Behandlung einer tuberkulösen Erkrankung voraussetzt, eine Beschränkung auf die notwendige Menge wohl geboten sein.

Auch intravenöse, subkutane und intramuskuläre Einspritzungen sind beim Menschen mit Methylenblau ausgeführt worden. Es können aber auf diesem Wege nur sehr viel kleinere Mengen des Farbstoffes zugeführt werden. Strauss beobachtete, dass bereits nach intravenöser Einspritzung von 10 ccm 1‰ Lösung = 10 mg Methylenblau wiederholt Schüttelfrost, in einem Fall Kollaps auftrat. Die subkutanen Einspritzungen von 3—5 ccm einer 2‰ Lösung des Farbstoffes wurden meist gut vertragen (Meissen, Strauss) und man beobachtete auch bei der Zufuhr so kleiner Mengen grünliche Verfärbung des Harnes. In grösseren Dosen verursacht das Methylenblau auch beim Menschen subkutan angewendet schmerzhafte Infiltrate, ähnlich wie es beim Meerschweinchen beobachtet wird, so dass auch hier bei subkutaner Applikation eine lange Behandlung mit kleinen Mengen die nötige Farbstoffkonzentration im Organismus bewirken muss, die bei der innern Darreichung mit seltener gegebenen grösseren Dosen erreicht werden kann. Auf jeden Fall ist es aber sowohl beim Tier wie beim Menschen möglich, soviel Farbstoff in den Organismus einzuführen, dass eine Schädigung des Tuberkelbazillus aller Wahrscheinlichkeit nach eintreten muss, ohne den Körper zu schädigen, da der Krankheitserreger, wenigstens in der Kultur, schon bei einer Methylenblaukonzentration im Nährboden von 1:1000000 in seinem Wachstum gehemmt wird und der Organismus des Menschen Methylenblau in einer Verdünnung von 1:60000 ertragen kann, ohne wesentliche Störung zu zeigen.


4*

Das Verhalten des Kupfers im tierischen Organismus.

Wir haben aus dem Vorhergehenden ersehen, dass wenn Methylenblau in den Blutkreislauf eines Tieres eingeführt wird, es in den weissen Blutzellen Aufnahme findet und auf diese Zellelemente einen deutlichen Reiz ausübt. Gegen die roten Blutzellen verhält es sich indifferent, solange nicht die Strahlen des Sonnenlichtes durch Aktivierung des Sauerstoffes zur Hämolyse führen. Umgekehrt verhält sich das Kupfer, wenn es in Mengen und Verbindungen, die keine Eiweissfällung im Serum und keine Gerinnung des zarten Zelleibes der Leukozyten bewirken, in den Blutstrom gelangt. Es ist indifferent für die weissen Blutzellen, obwohl im Kerne der Leukozyten kleine Kupfermengen gebunden werden, aber keineswegs für die roten. Schon Kobert und seine Schüler, namentlich Klemptner, haben nachgewiesen, dass wenn Kupfersalze mit Blut in Berührung kommen, der Blutfarbstoff mit dem Metall eine Verbindung eingeht. Klemptner hat uns in seiner eingehenden Arbeit: „Zur Wirkung des Kupfers auf den tierischen Organismus" (Inaug.-Diss. Jurjew 1894) gezeigt, wie bei Hinzufügung einer Kupfernatriumtartratlösung zu einer Blutlösung, ein bräunlich gefärbter Körper ausfällt. Es entsteht Kupferhämol. Ist zu wenig Kupfer zugesetzt worden, um allen Blutfarbstoff in die Kupferverbindung zu verwandeln, so bleibt die über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit rötlich gefärbt, wurde das Bindungsverhältnis zwischen Hämoglobin und Kupfer getroffen, so ist die rote Farbe aus dem Serum verschwunden, ist ein Kupferüberschuss vorhanden, so zeigt das Serum bläuliche Färbung. Das Kupferhämol enthält nach Klemptner 2% Kupfer. Langsamer vereinigt sich das Kupfer mit dem Blutfarbstoff, wenn die Kupfersalzlösung in ungelöstes Blut eingetragen wird, es kommt aber auch hier die Bindung zustande, um so vollständiger, je konzentrierter die Kupfersalzlösung und je gleichmässiger ihre Verteilung im Blute ist. Es muss eben, solange das Hämoglobin noch in den Blutkörperchen enthalten ist, erst die Hülle derselben von dem Metallsalz durchdrungen werden, ehe eine Berührung mit dem Farbstoff zustande kommen kann. Das Eindringen der Kupfersalze in die Blutzellen wird dadurch ermöglicht, dass die Hülle derselben aus einem fettähnlichen Körper — aus Lezithin der Lezithinverbindungen — aufgebaut ist und Kupfersalze in solchen Substanzen löslich sind. Es ist also anzunehmen, dass sich das Metall erst in der Erythrocytenhülle aufspeichert und allmählich in das Innere vordringt, wo es mit dem Blutfarbstoff das braune Kupferhämol bildet. Gleichzeitig verändert sich aber auch, wie Klemptner beobachtet



Tabelle I. (Taf. XIII.)

Kupfersalz	Verdünnung auf Cu berechnet	Zugesetzte Cu-Menge	Blutmenge gleichmässig mit Kochsalzlösung verdünnt	Reaktion
Kupferchlorid	1 : 1000	1 ccm = 0,001 g Cu	5 ccm Blut	Ein Farbenwechsel tritt nicht sofort ein. Nach 1 Stunde Farbe mehr rotbraun. Nach 18 Stunden bilden die Blutkörperchen (= B.K.) einen schmutzig-braun gefärbten Bodensatz.
„	1 : 1000	2 ccm = 0,002 g Cu	10 ccm Blut	Wie vorher. Nach 1 Stunde Farbe bräunlich-rot, fast normal. Nach 8 Stunden B.K. zu Boden gesunken, sie werden beim Schütteln mit Luft wieder leuchtend rot. Nach 24 Stunden braunroter Bodensatz von B.K. verändern sich beim Schütteln nicht mehr. Unter dem Mikroskop zeigen sich die B.K. gut erhalten.
„	1 : 100	0,5 ccm = 0,005 g Cu	5 ccm Blut	Nach 20 Minuten B.K. rotbraun, sinken zu Boden. Nach 18 Stunden schmutzig-brauner Bodensatz.
„	1 : 1000	2,0 ccm = 0,002 g Cu	10 ccm B-Lösung	Schon nach Zusatz von 0,5 ccm tritt ein Farbenumschlag ein, die Lösung wird braungelb. Es entsteht keine Fällung.
„	1 : 100	0,5 ccm = 0,005 g Cu	5 ccm B-Lösung	Die Lösung wird sofort braun-rötlich, dann braun-braungelb. Es entsteht keine Fällung.
Kupferoxyd-natriumtartrat	1 : 1000	2,0 ccm = 0,002 g Cu	10 ccm Blut	Die Farbe verändert sich sehr wenig, sie ist etwas dunkler als bei der Kontrolle. B.K. nach 8 Stunden zu Boden gesunken, etwas hämolysiert. Überstehendes Serum unten blau-rötlich, oben gelblich. B.K. unter dem Mikroskop gezackt, einzelne ausgelaugt.
„	1 : 100	0,5 ccm = 0,005 g Cu	5 ccm Blut	Die B.K. werden sofort braunrot, sinken zu Boden. Es tritt schwache Hämolyse ein.
„	1 : 1000	2,0 ccm = 0,002 g Cu	10 ccm B-Lösung	Es entsteht beim Eintropfen eine milchige Trübung, die sich anfangs (bis 1 ccm der Cu-Lösung zugefügt ist) noch löst. Nachdem alles Kupfer zugesetzt ist, entsteht eine dicke Fällung von blauroter Farbe. Nach 18 Stunden Fällung schmutzig braun-rötlich. Serum wasserhell gibt geringe Cu-Reaktion.
„	1 : 100	0,5 ccm = 0,005 g Cu	5 ccm B-Lösung	Es entsteht sofort ein voluminöser schmutzig-brauner Niederschlag.
Dimethylamidoessigsaures Kupfer = H	1 : 1000	2,0 ccm = 0,002 g Cu	10 ccm Blut	Wird nach 1 Stunde bräunlich-rot. B.K. nach 8 Stunden zu Boden gesunken, blaurot gefärbt. Nach 24 Stunden braun. B.K. z. T. ausgelaugt. Schwache Hämolyse. Serum graugelb und etwas getrübt.
„	1 : 100	0,5 ccm = 0,005 g Cu	5 ccm Blut	B.K. sofort verfärbt, braunrot. Nach 24 Stunden schmutzig-brauner Bodensatz.
„	1 : 1000	2,0 ccm = 0,002 g Cu	10 ccm B-Lösung	Trübung bei 0,5 ccm, dann Fällung eines weniger voluminösen Niederschlages als bei Tartrat. Farbe zuerst rosa. Nach 14 St. ist die Fällung schmutzig braunrötlich wie bei Tartrat. Überstehende Flüssigkeit bläulich.

Tabelle II. (Vgl. Taf. L.)

Kupfersalz	Verdünnung auf Cu berechnet	Zugesetzte Cu-Menge	Blutmenge mit Kochsalzlösung auf 6 % Blutgehalt verdünnt	Reaktion
Kupferchlorid	1 : 1000	1,0 ccm = 0,001 g Cu	5 ccm	Beim Überschichten entsteht an der Berührungsstelle ein weisser Ring = Serumeiweissfällung. Die roten Blutkörperchen verfärben sich zuerst nicht. Nach 4 Stunden sind die B.K. zu Boden gesunken und rotbraun gefärbt. Nach 24 Stunden ist der Bodensatz schmutzig braun.
Dimethylamidoessigsaures Kupfer Lösung „H“	1 : 1000	1,0 ccm = 0,001 g Cu	5 ccm	Keine Serumeiweissfällung. Keine Verfärbung. Nach 4 Stunden sind die Blutkörperchen zum Teil zu Boden gesunken, ihre Färbung ist mehr braunrot als bei der Kontrolle. Nach 24 Stunden haben sich alle B.K. zu Boden gesenkt und sind gelbbraun.
Nukleinsaures Kupfer	1 : 1000	1,0 ccm = 0,001 g Cu	5 ccm	Keine Serumeiweissfällung. Nach 4 Stunden sind die Blutkörperchen zu sehr kleinem Teil zu Boden gesunken. Die Farbe ist von der der Kontrolle kaum verschieden, das Rot etwas dunkler. Nach 24 St. haben sich alle B.K. zu Boden gesenkt, sind aber noch braunrot.
Kontrolle	—	—	—	Die Blutkörperchen haben sich nach 4 Stunden zu kleinem Teil sedimentiert, nach 24 St. vollkommen.

Dieselben Versuche wurden mit Lezithinverbindungen der Kupfersalze gemacht (Kupferchloridlezithin, zimtsaures Kupferlezithin, nukleinsaures Kupferlezithin). Die Vereinigung des Kupfers mit dem Blutfarbstoff wird durch die Gegenwart des Lezithins noch mehr verzögert. Das Lezithin bewirkt aber in allen Fällen leichte Hämolyse.

hat, die Blutkörperchenhülle, indem sie widerstandsfähiger wird, so dass durch Zusatz von destilliertem Wasser keine Hämolyse, keine Auflösung der Blutkörperchen mehr bewirkt werden kann. Die Kupfermenge, die nötig ist, um eine bestimmte Menge roter Blutzellen mit Kupfer zu sättigen, so dass aller Blutfarbstoff in Kupferhämol verwandelt wird, hängt von dem Hämoglobingehalt der Blutkörperchen ab, je höher derselbe ist, desto mehr Kupfer ist nötig, um diese Verwandlung herbeizuführen. Auf die Schnelligkeit der Umwandlung, die Ausfällung des Kupferhämols und die Schädigung der Blutzellen ist die Zusammensetzung des verwendeten Kupfersalzes von Einfluss, wie die im folgenden mitgeteilten Experimente beweisen.

Wir ersehen aus diesen Versuchen, dass Kupferchlorid (Taf. XIII, Fig. 1 u. 2) mit Hämoglobin eine im Serum lösliche Verbindung bildet, während das Kupferhämol Koberts, das durch Hinzufügen von Kupferoxydnatriumtartrat entsteht, als brauner Bodensatz ausgefällt wird (Taf. XIII, Fig. 3 u. 4). Unlöslich ist auch die durch dimethylamidoessigsaures Kupfer ausgefällte Hämoglobinverbindung (Taf. XIII, Fig. 5 u. 6). Zusatz von Methylenblau stört die Reaktion nicht und hat nur Einfluss auf die Farbe der Lösung und des Niederschlages. Die Versuche bestätigen, dass die Vereinigung des Kupfers mit dem Blutfarbstoff in der Blutlösung eine sehr viel schnellere ist, als in nicht hämolysiertem Blut, in dem die roten Blutzellen den Farbstoff enthalten. Es zeigte sich auch sowohl bei Verwendung anorganischer wie organischer Kupfersalze, dass eine höhere Kupferkonzentration die Kupferhämolbildung beschleunigt.

Durch den Übergang des Blutfarbstoffes in Kupferhämol, werden die Blutkörperchen ihrer Fähigkeit Sauerstoffüberträger zu sein, d. h. den Sauerstoff leicht aufnehmen und leicht abgeben zu können, beraubt. Bei Zusatz von Kupferchlorid in starker Verdünnung bleiben die Blutkörperchen noch eine Zeitlang soweit reaktionsfähig, dass sie beim Schütteln mit Luft ihre Farbe verändern in ähnlicher Weise wie normales Blut. Bei den beiden organischen Kupfersalzen dem Kupferoxydnatriumtartrat und dem dimethylamidoessigsauern Kupfer habe ich eine solche Veränderung bei der Berührung mit Sauerstoff nicht beobachten können, vielleicht weil hier das gebildete Kupferhämol in den Blutkörperchen nicht gelöst bleibt, sondern zur Ausfällung kommt.

Die äussere Gestalt der Blutkörperchen wird durch den Zusatz von Kupferchlorid am besten erhalten, die Blutzellen erscheinen in dem Sediment der Röhrchen, denen Kupferchlorid zugesetzt wurde, in ihrer Form sehr gut fixiert. Es hängt dies wohl damit zusammen, dass Kupferchlorid eine verhältnismässig starke eiweissfällende Wirkung hat, und diese auf die eiweisshaltigen Bestandteile des Erythrozyten-



gerüstes ausübt. Bei Zusatz von Kupferoxydnatriumtartrat und dimethylamidoessigsauerem Kupfer nahmen die Blutzellen bei gleicher Konzentration des Kupfersalzes Stechapfelformen an und bei längerem Stehen kam wenn auch schwache Hämolyse zustande. Unter dem Mikroskop erschienen vereinzelte Blutkörperchen ausgelaugt.

Bei genau gleicher Konzentration der Blutflüssigkeit und gleichem Kupfergehalt der zugesetzten Kupfersalzlösung führt, wie aus Tabelle II (vgl. Taf. XIV, Fig. 1—3) hervorgeht, Kupferchlorid zu rascherer Kupferhämolbildung und zu schnellerer Sedimentierung der Blutkörperchen. Am langsamsten wirkt das nukleinsaure Kupfer. Wird statt einer einfachen Kupfersalzlösung eine Kupferlezithinemulsion verwendet, so wird die Vereinigung des Kupfers mit dem Blutfarbstoff noch mehr verzögert, die Gegenwart von Lezithin steigert aber die hämolysierende Wirkung der organischen Kupfersalze. Aus den folgenden Ausführungen werden wir ersehen, dass diejenigen Kupfersalze in dem Organismus eines Tieres die grösste Giftwirkung entfalten, bei denen sich die Kupferhämolbildung am schnellsten vollzieht. Es werden deshalb als Kupferlezithinverbindungen, auch intravenös eingeführt, Kupfermengen ertragen, die die Dosis letalis eines einfachen Kupfersalzes um das Doppelte übersteigen. Denn das Kupfer ist in toxischen Dosen einverleibt in erster Linie ein Blutgift und schädigt den Organismus dadurch, dass es die roten Blutzellen, in denen der Blutfarbstoff in Kupferhämol verwandelt ist, untauglich macht ihre physiologische Funktion zu verrichten und die Zellen des Organismus mit Sauerstoff zu versorgen. Die mit Kupfer gesättigten roten Blutzellen werden aber nicht nur für ihre physiologische Funktion untauglich, sie werden zu mechanischen Hindernissen, weil die starr gewordene Hülle ihre Formveränderlichkeit beeinträchtigt. Sie wirken in den Blutgefässen wie Fremdkörper, führen zur Verstopfung der feinen Kapillaren und zur Schädigung der Gefässwände. Auf diese Weise entstehen nach Einführung zu hoher Kupferdosen in das Blut Läsionen im ganzen Bereich des Zirkulationsapparates und vielfache Blutungen in den Organen. Klemptner hat bei seinen Tierversuchen, in denen es sich um akute und subakute Vergiftungen handelte, regelmässig solche Veränderungen beobachtet und fand, dass die weissen Blutzellen mit Trümmern von roten Blutzellen erfüllt waren und diese zum grossen Teil in der Milz deponierten.

Die hier geschilderten Verhältnisse beziehen sich auf Versuche, in denen Kupfer in toxischen Dosen dem Organismus einverleibt worden war, oder in denen das Blut ausserhalb des Körpers auf seine Kupferaffinität geprüft werden sollte. Die Ergebnisse sind aber wesentlich verschieden, wenn wir am lebenden Tier nur mit therapeutischen Dosen arbeiten und die Zwischenräume zwischen den



Behandlungstagen so wählen, dass das Metall keine Giftwirkung entfaltet. Ich habe eine grössere Anzahl von Kaninchen von diesen Gesichtspunkten aus mit intravenösen Kupfereinspritzungen behandelt. Ich bediente mich dabei verschiedener Kupfer-Lezithinpräparate — nukleinsaures und zimtsaures Kupferlezithin — und eines organischen Doppelsalzes — Dimethylglykokollkupfer — und habe übereinstimmend gefunden, dass das Blut, wenn das Metall in verträglichen Dosen in den Kreislauf eingeführt wird, keinerlei nachweisbare Veränderung erleidet. Es ergab sich aber ausserdem, was ich nach dem bisher Bekannten nicht erwartet hatte, dass nicht nur die roten Blutzellen sich mit Kupfer beladen, sondern, dass auch das Serum eine ziemlich konstante Kupfermenge enthält, die die in den roten Blutzellen gebundene sogar übertrifft. Ferner zeigte sich, dass auch die Kerne der Leukozyten kleine Kupfermengen aufnehmen. Der Nachweis des Kupfers im Blutserum gelang mir zuerst durch die Flammenreaktion. Nach Zusatz von etwa 5 % Schwefelsäure färbt ein Tropfen Blutserum mit Kupfer behandelter Tiere die Flamme mehr oder weniger intensiv grün, je nachdem die Behandlung vor kürzerer oder längerer Zeit stattgefunden hat. Die Richtigkeit dieser Beobachtung wurde durch die quantitative Analyse bestätigt. Von ganz besonderer Wichtigkeit ist es aber, dass auch, wenn die Kupfereinspritzungen ausgesetzt werden, das Kupfer noch wochenlang weiter im Blute kreist, und ganz allmählich aus demselben abgeschieden wird. Die Blutkörperchen verlieren ihren Kupfergehalt schneller als die Blutflüssigkeit; in den von mir geprüften Fällen war in den Blutkörperchen, wenn die Behandlung ausgesetzt hatte, schon nach 14 Tagen nur noch bei einzelnen Tieren Kupfer nachzuweisen, während das Serum noch nach 4 Wochen deutliche Kupferreaktion zeigte. Aber auch aus dem Serum verschwindet das Metall bei einem Tier schneller als bei dem andern.

Dadurch dass das in den Körper eingeführte Kupfer, ob auf intravenösem, intestinalem oder subkutanem Wege eingeführt, ist gleichgültig, noch lange im Blut kreist, wird es in den Organen gleichmässig verteilt, die sich entsprechend ihrer Affinität zu dem Metallsalz mit ihm sättigen können.

Die Analysen mit Kupfer behandelter Tiere ergeben ferner, dass die Hauptmasse des eingeführten Metalles in der Leber zur Ablagerung kommt. Nach Kobert[1]) wird das Kupfer in der Leber als Nukleinat gebunden. Wird z. B. in einen Ast der Pfortader Kupfer-

[1]) Vergl. auch Chittenden: Rept. U. S. Dept. Agric. 1911—18, 97, p. 435. — Titze u. Wedemann: Art. a. d. K. Gesundheitsamte 1911—12, 38, p. 125. — Harry J. Corper: Journ. of Infec. Diseases. Vol. 15, 1914, p. 518.

salz eingespritzt, so ertragen die Versuchstiere die doppelte Kupfermenge, weil die Leber einen Teil des Metalles sofort abfängt und entgiftet. Nach Kobert und Klemptner wird das in der Leber deponierte Kupfer mit der Galle zum Teil in den Darm abgeschieden, zum andern Teil wieder in das Blut aufgenommen und mit den Exkrementen als Schwefelkupfer bzw. mit dem Urin nach aussen befördert. Auf Grund der Analysenergebnisse meiner Versuche wird bei Zuführung von erträglichen Kupfermengen die Abscheidung hauptsächlich durch die Nieren vollzogen. Beim Menschen kann, nach den Mitteilungen Koberts, das Metall drei Monate lang in der Leber deponiert bleiben, und bei einem Meerschweinchen habe ich gefunden, dass 7 Monate, nachdem die Kupferzufuhr aufgehört hatte, in der Leber noch deutlich nachweisbare Kupfermengen (der Kupfergehalt der Leber betrug 0,0005 g) vorhanden waren.

An diese Beobachtungen reiht sich die Frage, aus welchen Ursachen gerade in der Leber die Hauptmasse des in den Körper eingeführten Kupfers wiedergefunden wird. Ist es nur deshalb, weil die Leber die übrigen Organe, wie Lunge, Niere, Milz, Gehirn an Masse übertrifft und sehr blutreich ist, oder sind in den Leberzellen Stoffe enthalten, die zu Kupfersalzen eine besonders ausgesprochene Verwandtschaft haben.

Um hierüber Aufschluss zu erhalten, habe ich den relativen Kupfergehalt der verschiedenen Organe mit Kupfer behandelter Meerschweinchen und Kaninchen festgestellt und aus diesen Bestimmungen, die im wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken von Fried. Bayer, Leverkusen in dankenswertester Weise für mich ausgeführt wurden, auch über die Verlagerung des Kupfers im tierischen Organismus und über dessen Abscheidung sehr interessante Anhaltspunkte gewonnen.

Analysen.

Meerschweinchen.

I.

Behandlung: perkutan.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	36,4	**32,0**	**90**	**1137:1**
Darm	86,1	16,0	17	**5400:1**
Lunge	11,5	0,05	0,5	**230000:1**
Niere	6,3	0,20	3,0	**315000:1**
Milz	8,9	0,05	0,6	**1780000:1**
		48,30		

In 6 Tagen verabreichte Cu-Menge = 78 mg. 6 Tage vor dem Tode = 11 mg Cu. An Cu festgehalten = 48,3 mg = 61 %.



II.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	28	**2,9**	**10,4**	**9655 : 1**
—	—	—	—	—
Lunge	20	0,06	0,3	333333 : 1
Niere	9,5	0,07	0.7	135714 : 1
Milz	6,0	0,00	0,0	—
		3,03		

In 6 Wochen verabreichte Cu-Menge = 70 mg. 2 Tage vor dem Tode = 4,5 mg. An Cu festgehalten = 3,03 mg = 4 %.

Bei den Meerschweinchen (I u. II) wurde das Kupfer perkutan als Kupferlezithinsalbe (Lekutyl) einverleibt. Meerschweinchen I wurde auf diese Weise **78 mg** Kupfer innerhalb von 6 Tagen zugeführt, es ging 6 Tage nach der letzten Behandlung ein.

Meerschweinchen II wurde mit annähernd gleichen Kupfermengen **70 mg** behandelt, die Behandlung dauerte aber 6 Wochen, die einzelnen Einreibungen waren sehr viel schwächer als bei I. Das Tier starb zwei Tage nach der letzten Behandlung an Tuberkulose.

In beiden Fällen sehen wir, dass in der Leber sowohl absolut wie auch relativ die Hauptmenge des Kupfers abgelagert war. Im Verhältnis zur Leber war der Kupfergehalt der übrigen Organe verschwindend klein.

III.
Behandlung: per os.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	70	**1,4**	**2,0**	**1 : 50000**
Darm	64	0,2	0 31	1 : 320000
Lunge	18	0,25	1,40	1 : 72000
Niere	10	0,05	0,50	1 : 200000
Milz	15	0,20	1,30	1 : 75000
Gehirn	3	0,10	**3,30**	**1 : 30000**
Haut	62	0,40	0,60	1 : 155000
Kadaver	210	**8,10**	**3,80**	**1 : 26000**
Blutserum	} 5 ccm	0,20 } 0,30	—	} **1 : 16666**
Blutkörperchen		0,10	—	
		11,00		

In 18 Wochen verabreichte Cu-Menge = 74 mg. 3 Tage vor dem Tode = 2,5 mg. An Cu festgehalten = 11 mg = 74 %. Ohne Haut- und Kadavergehalt = 3,5 %.



IV.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	83	**2,00**	**2,40**	**1 : 41500**
Darm u. Magen .	47+14	0,10+0,017	0,20 + 0,12 = 0,32	1 : 521370
Lunge	13	0,05	0,40	1 : 260000
Niere	7,5	0,150	2,00	1 : 50000
Milz	19	0,075	0,40	1 : 253000
Gehirn	3	0,017	0,56	1 : 176500
Haut	120	0,800	0,70	1 : 150000
Kadaver	220	0,400	0,15	1 : 550000
Blutserum . . .	c 10 ccm	0,100 } 0,175	—	1 : 57111
Blutkörperchen . .		0,075	—	
		3,780		

In 18 Wochen verabreichte Cu-Menge = 74 mg. 5 Tage vor dem Tode = 2,5 mg. An Cu festgehalten = 3,78 mg = 5 %. Ohne Haut- und Kadavergehalt = 4 %.

V.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	37,5	0,600	1,60	1 : 62500
Lunge, Herz u. Blut	23,0	0,150	0,65	1 : 153300
Körper	465	1,600	0,34	1 : 290625
Blutserum	—	Spuren	—	—
Blutkörperchen . .	—	0,075	—	—
		2,425		

In 2 Wochen verabreichte Cu-Menge = 20 mg. Letzte Fütterung vor 6½ Monaten mit 5 mg. An Cu festgehalten = 2,425 mg = 12 %.

In den Fällen III—V war den Meerschweinchen das Kupfer als Kupferlezithin per os einverleibt worden und zwar hatten die Tiere III und IV innerhalb 4 Monaten **73¾ mg** Kupfer erhalten. Die letzte Fütterung mit 2,5 mg hatte bei III 3 Tage, bei IV 5 Tage vor dem Tode stattgefunden. An V waren vor 6½ Monaten innerhalb von 14 Tagen 20 mg verfüttert worden.

Die Analyse zeigt, dass bei Meerschweinchen III der Kadaver absolut und relativ am kupferreichsten war, in zweiter Linie hatte den höchsten absoluten Kupfergehalt die Leber, den relativ höchsten aber das Gehirn. Relativ am kupferärmsten war der Darm, trotzdem das Metall auf diesem Wege in den Körper eingeführt worden war.

Bei Meerschweinchen IV, das 5 Tage vor seinem Tod die letzte Kupfergabe bekommen hatte, war wie bei I und II der Kupfergehalt der Leber relativ und absolut am grössten. Aus den übrigen Organen war das Metall bis auf kleine Reste geschwunden, auch aus dem Kadaver. Nur in der Haut war ausser der Leber eine Cu-Anhäufung zu konstatieren. Auch der Kupfergehalt der Nieren war gestiegen, und zwar zeigte sich die Konzentration des Kupfers in diesem Organ annähernd gleich gross wie im Blute, den Kupfergehalt von Blutserum und Blutkörperchen zusammengerechnet. Bei V war absolut genommen am meisten Cu im Kadaver, relativ am meisten in der Leber. Nach diesem Ergebnis kann demnach als der Ort länger bestehender Kupferdepots die Leber und der Kadaver angesehen werden, wenigstens bei perkutaner und innerlicher Darreichung. Besonders zeigt Analyse I, dass die Leber sehr hohe Kupfermengen aufspeichert und entgiftet und dass sie von dieser Fähigkeit Gebrauch macht, besonders dann, wenn dem Körper in kurzer Zeit grössere Dosen einverleibt werden.

Die folgenden Analysen VI und VII geben ein Bild über die Kupferspeicherung bei subkutaner Behandlung. Bei Meerschweinchen VI ist ebenfalls die Leber am kupferreichsten, bei Meerschweinchen VII, das vier Wochen vor seinem Tod zum letzten Male behandelt worden ist, wurde der Kupfergehalt der Leber von dem des Kadavers und der Haut weit übertroffen. Es sind hier die Leberdepots grösstenteils in den Kadaver und in die Haut abgeschieden worden.

VI.

Behandlung: subkutan.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	66,0	2,40	3,6	1 : 27500
Lunge	15,0	0,15	1,0	1 : 100000
Gehirn	3,0	0,10	3,3	1 : 30000
Nieren	7,5	0,10	1,3	1 : 75000
Milz	10,0	0,075	0,75	1 : 133333
Magen	12,0	0,050	0,41	1 : 240000
Darm	83,0	0,050	0,06	1 : 166000
Haut	78,0	0,300	0,38	1 : 260000
Einspritzstelle	3,0	0,050	1,60	1 : 60000
Blutserum	} 8 ccm	0,100	—	1 : 80000
Blutkörperchen		Spuren	—	
		3,375		

In 21 Wochen verabreichte Cu-Menge = 6,75 mg. Letzte Einspritzung 6 Tage vor dem Tode = 0,5 mg. An Cu festgehalten = 3,375 mg = 50 %. Ohne Hautgehalt = 43 %.

VII.

Organ	Gewicht	Gefundene	auf 100 g berechnete	Cu-Konzentration
		Cu-Menge		
	g	mg	mg	
Leber	47,00	0,250	0,53	1 : 188000
Lunge	11,00	0,050	0,45	1 : 220000
Gehirn	3,00	0,100	3,33	1 : 30000
Nieren	8,00	0,100	1,25	1 : 80000
Milz	37,00	0,070	0,20	1 : 585710
Magen	5,00	0,100	2,00	1 : 50000
Darm	43,00	0,200	0,17	1 : 215000
Haut	120,00	0,500	0,40	1 : 240000
Kadaver	240,00	7,400	3,09	1 : 32430
		8,770		

In 19 Wochen verabreichte Cu-Menge = 5,5 mg subkutan + c. 10,0 mg perkutan = c. 15,5 mg Cu. Letzte Einspritzung 27 Tage vor dem Tode = 0,5 mg. An Cu festgehalten = 8,770 mg = c. 56 %. Ohne Kadaver- und Hautgehalt = c. 16 %.

Überraschend ist bei beiden Meerschweinchen der bedeutende Kupfergehalt des Gehirnes, der bei VI dem relativen Kupfergehalt der Leber annähernd gleich ist und in VII trotz der langen Behandlungspause diesen sogar noch übertrifft. Es zeigt sich also hier, dass das Kupfer auch im nervösen Zentralorgan lange Zeit deponiert bleiben kann. Da ausserdem der Kupfergehalt des Gehirnes sehr konstant ist (vgl. Analyse III, VI, VII), so darf wohl angenommen werden, dass hier die kupferaffinen Stoffe bei den verschiedenen Tieren in annähernd gleichen Mengen vorhanden sind und ihrem Mengenverhältnis entsprechend sich mit den im Blute zirkulierenden Kupfersalzen sättigen. Es sind auch im Gehirn wohl die Lezithine und Nukleine, die mit dem Kupfer für die Zellen indifferente und nur langsam zerfallende Verbindungen bilden. Die Nieren zeigen bei der subkutanen Behandlung in beiden Fällen einen ziemlich hohen relativen Kupfergehalt, der auch nach längerer Behandlungspause noch bestehen bleibt. Am schnellsten verschwindet das Kupfer aus den Lungen, eine Erfahrung, die wir auch bei der internen Behandlung gemacht haben. Es scheinen sich in der Lunge wenig Substanzen zu befinden, die Kupfersalze fixieren und der Kupfergehalt dieses Organes scheint mit dem des Blutes auf- und abzugehen. Von Einfluss auf den Kupfergehalt der Lunge ist das Gewicht derselben, wie es in der folgenden Zusammenstellung zum Ausdruck kommt:

IV.	Lungengewicht	= 13 g	Kupfergehalt,	relativer	= 0,40 mg,
VII.	„	= 11 g	„	„	= 0,45 mg,
VI.	„	= 15 g	„	„	= 1,00 mg,
III.	„	= 18 g	„	„	= 1,40 mg.

Da es sich in allen diesen Fällen um tuberkulöse Lungen handelt, so wird das Gewicht der Atmungsorgane nicht nur durch ihren Blutgehalt, sondern auch durch die Wucherungen des Bindegewebes bestimmt, die in den und um die abheilenden tuberkulösen Herde entstehen. Der Kupfergehalt der Lunge scheint danach auch durch den Grad ihrer tuberkulösen Infektion beeinflusst zu werden.

Die folgenden Analysen der Organe verschiedener Kaninchen zeigen wie sich die Verteilung des Kupfers bei diesem Versuchstier und bei intravenöser Einverleibung gestaltet.

Kaninchen.

I.

Behandlung: intravenös.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	80	**3,50**	4,0	**1:23000**
Lunge	12	0,80	**6,4**	**1:15000**
Herz	12	0,10	0,8	1:120000
Gehirn	10	0,64	**6,4**	**1:15625**
		5,04		

In 19 Stunden verabreichte Cu-Menge = 15 mg. An Cu festgehalten = 5,04 mg = 33 %.

II.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg	auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	75	**1,79**	**2,40**	**1:41900**
Lunge	20	0,2	1,00	1:100000
Herz	—	—	—	—
Gehirn	6	0,1	1,7	1:60000
Niere	15	0,2	1,0	1:75000
Milz	5	0,10	2,00	1:50000
Magen	85	0,20	0,23	1:425000 1:307230
Darm	170	1,00	0,60	1:170000
Urin	24	0,15	0,60	1:160000
		3,74		

In 8 Wochen verabreichte Cu-Menge = 20 mg. Letzte Einspritzung 5 Tage vor dem Tode = 2,5 mg Cu. An Cu festgehalten = 3,74 mg = 19 %.



III.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg		auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	51	1,92		3,84	1:26562
Lunge	16	0,10		0,64	1:160000
Gehirn	5	0,00		0,00	—
Niere	10	0,40		4,00	1:25000
Milz	3	0,10		3,33	1:30000
Blutserum	4	0,05	0,1	2,50	—
Blutkörperchen		0,05		—	1:40000
		2,62			

In 16 Wochen verabreichte Cu-Menge = 39,5 mg. Letzte Einspritzung 4 Tage vor dem Tode = 5 mg. An Cu festgehalten = 2,62 mg = 7 %.

IV.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg		auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	68	3,04		4,40	1:22894
Lunge	13	0,05		0,40	1:260000
Gehirn	7	0,20		3,00	1:35000
Nieren	13	0,20		1,50	1:65000
Milz	4	0,10		2,50	1:40000
Darm	175	2,59		1,50	1:67564
Blutserum	4	0,20	0,45	11,25	1:8800
Blutkörperchen		0,25		—	—
		6,63			

In 17 Wochen verabreichte Cu-Menge = 44 mg. Letzte Einspritzung 2 Tage vor dem Tode = 3,2 mg. An Cu festgehalten = 6,63 mg = 15 %. Ohne den Cu-Gehalt des Darmes = 4,04 mg = 9 %.

V.

Organ	Gewicht g	Gefundene Cu-Menge mg		auf 100 g berechnete Cu-Menge mg	Cu-Konzentration
Leber	99	0,600		0,600	1:165000
Lunge, Herz	29	0,250		0,862	1:116000
Gehirn	9,5	0,400		4,000	1:23750
Nieren	16	0,400		2,500	1:40000
Milz	2	0,150		7,500	1:13333
Blutserum	4	0,050	0,1	2,500	1:40000
Blutkörperchen		0,050		—	—
		1,900			

In 17 Wochen verabreichte Cu-Menge = 37,5 mg. Letzte Einspritzung 4 Tage vor dem Tode = 2,5 mg. An Cu festgehalten = 1,900 mg = 5 %.

Alle Kaninchen sind mit nukleinsauerem Kupferlezithin intravenös behandelt worden. Kaninchen I erhielt eine einmalige Kupferdosis von **15 mg** und ging nach 19 Stunden an hämorrhagischer Nephritis zugrunde. Bis zum Mittag nach der Einspritzung zeigte sich das Kaninchen ganz normal, frass und bewegte sich wie ein gesundes Tier. Am Abend — 10 Stunden nach der Einspritzung — reagierte es mit den Löffeln auf Anrufen, zeigte sich aber sonst apathisch und vermied es sich zu bewegen. Die Atmung war normal, Lähmungen waren noch nicht eingetreten, denn die Beine wurden normal angezogen, das Tier machte mehr einen müden Eindruck. Es schnupperte an der Nahrung ohne aber zu fressen. Durchfall trat nicht ein. Ausser braunroten Flecken in Leber und Milz, waren bei der Sektion nur Veränderungen in der Niere, besonders in der linken Niere nachzuweisen. Der Harn war blutig gefärbt, eiweiss- und blutzylinderhaltig. Das Kaninchen II erhielt innerhalb 8 Wochen 20 mg Kupfer. Es starb an Diplokokkenseptikämie 5 Tage nach der letzten Einspritzung. Pathologische Veränderungen, die auf Kupfervergiftung schliessen liessen, waren nicht vorhanden. Das Blut war mit Diplokokken überschwemmt.

Kaninchen III bekam innerhalb 16 Wochen 39,5 mg Kupfer, es starb 4 Tage nach der letzten Einspritzung ebenfalls an Diplokokkenseuche, die auch bei IV die Todesursache bildete, dem innerhalb 17 Wochen 44 mg Kupfer eingespritzt worden sind und das 2 Tage, ehe es einging, noch mit 3,2 mg Cu behandelt worden war. Kaninchen V ging 4 Tage nach der letzten Einspritzung ebenfalls infolge von Diplokokkeninfektion zugrunde, es waren ihm innerhalb 17 Wochen 37,5 mg intravenös zugeführt worden.

Aus den 5 Kaninchenanalysen geht hervor, dass auch bei intravenöser Zufuhr des Kupfers der absolute Gehalt der Leber an diesem Metall immer am grössten ist. Mit Ausnahme der beiden perkutan behandelten Meerschweinchen zeigte sich der relative Kupferreichtum der Leber bei den Kaninchen höher als bei den Meerschweinchen, denen das Kupfersalz durch den Darm oder als Einspritzung unter die Haut einverleibt worden ist. Der relative Kupfergehalt des Gehirnes ist bei den Kaninchen dem der Meerschweinchen durchschnittlich gleich, ist aber, wie auch das Hirngewicht selbst, grösseren Schwankungen unterworfen, und zwar nimmt der Cu-Gehalt mit wachsendem Hirngewicht zu:

Gehirngewicht:	Cu-Gehalt:	Letzte Behandlung vor:
6 g	1,7 mg	5 Tagen
7 g	3,0 mg	2 "
9,5 g	4,0 mg	4 "



Die Zeit, die zwischen der letzten Behandlung und dem Tod verstrichen war, hatte bei einem Spielraum von 2—5 Tagen keinen Einfluss auf den Cu-Gehalt des Gehirnes. Die zugeführten Kupfermengen waren in diesen drei Fällen ziemlich gleichgross, und die kleinen Verschiedenheiten kamen in den Analysen nicht zum Ausdruck. Nur bei Kaninchen I, das eine einmalige sehr hohe — letale — Kupferdosis intravenös bekommen hatte, machte sich auch im Gehirn ein abnorm hoher Kupfergehalt bemerkbar. Der Kupfergehalt des Gehirnes ist beim Kaninchen auf 100 g Substanz berechnet, durchschnittlich fast gleich dem der Leber.

Der relative Kupfergehalt der Nieren ist beim intravenös behandelten Kaninchen durchschnittlich bedeutend höher als beim Meerschweinchen. Es scheint, dass derselbe mit der Grösse des Organes nicht steigt, sondern im Gegenteil abnimmt; eine Ausnahme bildet nur Kaninchen V, bei den übrigen bilden Organgewichte und Kupfergehalt folgende Reihen:

Kaninchen.

Organgewicht:	Cu-Gehalt:	Letzte Behandlung vor:
10,0 g	4,0 mg	4 Tagen
13,0 g	1,5 mg	2 „
15,0 g	1,0 mg	5 „
(V) 16,0 g	2,5 mg	4 „

Meerschweinchen.

6,3 g	3,0 mg	6 Tagen
7,5 g	2,0 mg	3 „
7,5 g	1,3 mg	6 „
8,0 g	1,25 mg	2 „
9,5 g	0,7 mg	2 „

Wir sehen aus diesen Zahlen, dass beim Meerschweinchen eine Regelmässigkeit noch deutlicher ausgeprägt ist.

Auch die Milz der intravenös behandelten Kaninchen finden wir relativ sehr viel kupferreicher als die der subkutan, per os, und perkutan behandelten Meerschweinchen, und zwar steigt auch hier der Kupfergehalt umgekehrt proportional zum Milzgewicht:

Kaninchen.

Organgewicht:	Cu-Gehalt	Letzte Behandlung vor:
2 g	7,5 mg	4 Tagen
3 g	3,33 mg	4 „
4 g	2,50 mg	2 „
5 g	2,00 mg	5 „



Meerschweinchen.

Organgewicht:	Cu-Gehalt:	Letzte Behandlung vor:
8,9 g	0,6 mg	6 Tagen
10,0 g	0,75 mg	6 „
15,0 g	1,30 mg	3 „
19,0 g	0,40 mg	5 „
37,0 g	0,30 mg	27 „

Beim Meerschweinchen ist, wie wir sehen, das Umgekehrte der Fall, hier nimmt der Kupfergehalt mit dem Milzgewicht bis zu einer bestimmten Grenze zu, es mag dies damit zu erklären sein, dass es sich in den analysierten Fällen um tuberkulöse Tiere gehandelt hat. Die Grösse der Milz ist ein Massstab für die tuberkulöse Erkrankung des Organes und wir haben bereits bei der Lunge gesehen, dass die Zahl der tuberkulösen Herde die Fähigkeit des Organes Kupfer zurückzuhalten steigert. Bei der Milz geschieht dies aber nur bis zu einer bestimmten Grenze, denn der Kupfergehalt geht zurück, bei den ganz grossen und schweren Milzen, in denen der grösste Teil des Organes durch Koagulationsnekrose in eine schlecht vaskularisierte tote Masse verwandelt ist, zu der eine Kupferzufuhr kaum mehr stattfinden kann.

Was nun den Kupfergehalt des Blutes betrifft, so ist derselbe sowohl beim Meerschweinchen wie beim Kaninchen in ausgesprochener Weise von der Zeit abhängig, die seit der letzten Behandlung und dem Tod der Tiere verstrichen ist. Diese Regel kommt, wenn wir die Konzentration des Kupfers im Blute berechnen, in folgender Weise zum Ausdruck:

Kaninchen.

Aus den Analysen berechnete Kupferkonzentration:	Nach der letzten Behandlung verstrichene Zeit:	Gesamtdosis
1 : 8800	2 Tage	= 44 mg
1 : 40000	4 „	= 39,5 „
1 : 40000	4 „	= 37 „

Meerschweinchen.

		Gesamtdosis
1 : 16000	3 Tage	= 74 „
1 : 57111	5 „	= 74 „
1 : 80000	6 „	= 6,7 „
1 : 260625	6½ Monate	= 20 „

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung aber auch, dass der Sättigungsgrad des Blutes mit Kupfer nach einer bestimmten Zeit derselbe wird, einerlei ob vorher viel oder wenig Kupfersalz dem Organismus zugeführt wurde.



Der absolute Kupfergehalt des Darmes bei den intravenös behandelten Kaninchen zeigt an, dass ein grosser Teil des in die Blutwege eingeführten Metalles auf diesem Wege den Körper verlässt, aber es wird, wie aus Analyse II hervorgeht relativ ebensoviel mit dem Urin durch die Nieren abgegeben. Die Abscheidung durch den Darm ist in den ersten Tagen nach der Behandlung grösser als später, und zwar nimmt dieselbe schnell ab (relativer Kupfergehalt nach 2 Tagen 1,5, nach 5 Tagen 0,6 mg). Daraus ist zu schliessen, dass der Organismus bestrebt ist, sich der überschüssigen Kupfermengen, die nicht zur Sättigung seiner Kupferaffinitäten dienen, möglichst schnell zu entledigen, dass aber für ihn nicht toxische Mengen nur sehr langsam abgeschieden werden, so dass das Kupfer in kleinen Quantitäten noch Wochen und Monate nach abgeschlossener Behandlung im Körper nachweisbar bleibt. Die grösste Kupferspeicherung in den Organen ist, nach den bisherigen Erfahrungen zu urteilen, ohne den Körper zu schädigen, beim Meerschweinchen durch perkutane Einverleibung möglich, und zwar findet sich in Leber und Darm die Hauptmasse der zugeführten Kupfermenge (vgl. Meerschweinchenanalysen I und II). Am schnellsten ausgeschieden und am wenigsten gespeichert werden die durch den Darm eingeführten Kupfersalze (Meerschweinchenanalysen III—V). Am längsten bleiben die subkutan eingespritzten kleinen Kupfermengen im Körper (Meerschweinchenanalysen VI u. VII) und am gleichmässigsten in den Organen verteilt ist das intravenös zugeführte Kupfer, das auch die grösste toxische Wirkung entfaltet (Kaninchenanalysen I—V). Im einzelnen ist die Ausnützung der auf verschiedenem Weg in den Organismus eingeführten Kupfersalze die folgende:

Perkutan:	Gefunden in Leber, Lungen, Niere, Milz:	In % der zugeführten Menge:	Zugeführt im ganzen:	Vor:
„	32,30	41	78 mg	6 Tagen
„	3,03	4,3	70 „	6 „
Per os:	1,90	2,6	74 „	3 „
„	2,30	3,1	74 „	5 „
Subkutan:	2,66	39	6,75 „	6 „
„	0,47	8,5	5,5 „	27 „
Intravenös:	4,9	33	15 „	19 Stunden
„	2,20	11	20 „	5 Tagen
„	2,52	7	39 „	4 „
„	3,59	8	44 „	2 „
„	1,40	3,7	37 „	4 „

Wenn wir die Analysen Meerschwein und Kaninchen I nicht berücksichtigen, weil in diesen beiden Fällen Kupfermengen zur Verwendung gekommen sind, die so hoch sind, dass sie für den Menschen praktisch nicht in Frage kommen, so steht bezüglich der Ausnützung die subkutane Behandlung mit 39 % oben an, es folgen die intravenöse mit 11 %, die perkutane mit 4 %, die interne mit 3 %. Bei dieser Berechnung sind nur diejenigen Kupfermengen berücksichtigt, die in Leber, Lungen, Nieren und Milz abgelagert wurden, die Ausnützung erhöht sich wesentlich, wenn auch der Kupfergehalt des Gehirnes, des Blutes und des Kadavers in Rechnung gezogen wird.

Wir haben aus den vorhergehenden Ausführungen ersehen, dass das in den Organismus eingeführte Kupfer noch lange im Blute kreist und in den verschiedenen Organen kürzere oder längere Zeit festgehalten wird und schliesslich, soweit es nicht ausgeschieden wird, zum grossen Teil in der Leber zur Ablagerung kommt, in einer Form, die für den Organismus ungiftig ist. Da sowohl Blutserum wie rote Blutzellen lange Zeit Kupfer enthalten, so ist der Blutgehalt der Organe in erster Linie entscheidend für ihren Kupfergehalt, im späteren Verlauf ist dafür die Gegenwart von Stoffen in den Zellen massgebend, die ein erhöhtes Lösungs- und Bindungsvermögen als das Blut für Kupfer besitzen. Kupferablagerungen werden auch dort entstehen können, wenn bei toxischen Gaben die kupferhaltigen Trümmer roter Blutzellen durch weisse Blutzellen, die sie wie Klemptner berichtet aufnehmen, verschleppt werden z. B. in die Milz.

Was nun die Giftigkeit des in den Körper eingeführten Kupfers betrifft, so ist die Wertung derselben sehr verschieden, was schon daraus zu ersehen ist, dass als Dosis letalis der ätzenden Kupfersalze von den einen Mengen von 0,4—0,5 g (Hasselt), von den anderen solche von 30—60 g (Taylor und Böcker) angegeben werden. Im allgemeinen wurde und wird das Kupfer für giftiger gehalten als es in Wirklichkeit ist, und Fälle von Vergiftungen auf seine Rechnung gesetzt, in denen das Kupfer unbeteiligt war und Beimischungen von anderen Substanzen wie Blei oder Eiweissgifte die Ursache der Erkrankung bildeten. (Toussaint, Leistungen der Hygiene, Cannstatt, Jahresbericht 1857, S. 64 und Meissen, Die Toxizität des Kupfers in Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. XXI, Heft 5, 1913.) Trotzdem können, wie wir auch schon aus dem Vorhergehenden ersehen, grössere Mengen des Metalles in das Blut eingeführt zu akuten Vergiftungen mit tödlichem Ausgang führen.

Die zu einer Vergiftung führenden Mengen sind verschieden gross, je nach der Art des Kupfersalzes und der Art seiner Einverleibung.



Ausschlaggebend für den toxischen Effekt, sind die gleichzeitig in das Blut gelangenden freien Kupferionen. Kupfer in festerer komplexer Verbindung wie es im Kupferalbuminat und Kupferlezithin enthalten ist, wirken viel weniger toxisch, auch wenn sie unmittelbar in das Blut eingeführt werden, weil hier das Metall aus seiner Verbindung erst austreten muss und seine Verankerung mit den Blut- und Körperzellen ganz allmählich vor sich geht.

Die Symptome, die eine Kupfervergiftung anzeigen, sind verschieden, je nachdem wir das Metall durch den Magen, die Haut oder unmittelbar in den Kreislauf einführen. Durch den Magen einverleibt bedingen die ätzenden Kupfersalze (Kupferchlorid, Kupfersulfat, Kupferazetat) in erster Linie gastrische Störungen, die sich durch die Reizung der Schleimhäute des Verdauungskanales erklären. Auch bei der subkutanen und intramuskulären Anwendung, treten die lokalen Reizerscheinungen in den Vordergrund, und die resorptiven Erscheinungen, die wir bei der intravenösen Einverleibung am reinsten kennen lernen, kommen erst in zweiter Linie zur Beobachtung. Die intravenöse Einspritzung toxischer Kupfermengen geht mit besonders auffallenden Störungen des motorischen Apparates einher, die sich von einer Unlust zur Bewegung bis zur Parese der Glieder steigern. Die Sensibilität bleibt dabei erhalten. Ferner wurde das allmähliche Erlöschen der Atmungs- und Herztätigkeit und Erweiterung der Pupillen beobachtet. Blutige Durchfälle und blutiger Urin, sowie die nach der Sektion sichtbaren Stauungen und Blutaustritte aus den feinsten Gefässen in allen Organen zeigen pathologische Veränderungen im Kapillarnetz an, die ausser auf die früher erwähnten mechanischen Störungen auf eine lähmende Beeinflussung der Vasomotoren schliessen lassen.

Trotz der lokalen Reaktionen, die durch grössere Mengen in den Magendarmkanal eingeführten Kupfers entstehen, werden auf diesem Weg die allergrössten Kupfermengen ertragen. Auch für intramuskulär und subkutan einverleibtes Kupfer ist der Organismus toleranter als für intravenös eingespritztes, weil ein Teil des Kupfers an Ort und Stelle in schwerer resorbierbare Eiweissverbindungen übergeführt wird. Bei dem von dem Magendarmkanal aus resorbierten Kupfer kommt noch in Betracht, dass es in den Pfortaderkreislauf gelangt, mit ihm die Leber passiert, wo, wie von Kobert festgestellt worden ist, ein Teil des Metalles abgefangen und entgiftet wird. Die folgende Zusammenstellung der Versuchsergebnisse Klemptners, Selleis und eigener Experimente veranschaulicht das eben Gesagte:

Zusammenstellung tödlich wirkender Kupfermengen verschiedener Kupfersalze und bei verschiedener Einverleibung.

	Tierart	Salz	Per os Kupfermenge	Subkutan in mg	Intravenös	Gewicht	Auf 1 Kilo	Zeit in Stunden
Nach Klemptner	Kaninchen*	Kupfernatriumtartrat	—	40	8—12	—	—	—
	Hund	„	48—56	320	200	—	—	*—
	Kaninchen	„	—	20—24	—	2150	10—12	24—30
	„	„	—	—	1,6—2,4	—	1,6—2,4	—
	„	„	40—48	—	—	—	40—48	24
	„	Kupferkaliumtartrat	90—96	—	1,6—2,4	—	1,6—2,4	—
	„	Kupferoxydalbuminat	—	—	12	—	12	—
	Katze	Kupfernatriumtartrat	—	64 (2 Einspr.)	4,8	—	64 (2 Einspr.) 4,8	8
	Kaninchen	„	73,6 in 2 mal	—	—	mittl. Grösse	—	4
Nach eigener Erfahrung	„	Dimethylglykokoll-Kupfer	—	—	8	—	4	ertragen
	„	„	—	—	8, nochmals nach 42 Tagen	—	4	24
	„	„	—	—	12	—	3,4	24
	„	Nukleinsaures Kupferlezithin	—	—	15	—	7—8	19
	„	„	—	—	15	—	7—8	19
Nach Sellei	Meerschwein	Kupferkaliumtartrat	—	3,7	—	250 g	14,8	2—3 Tage
			—	5,0	—	250 „	20,0	24
	„	Kupferchlorid	—	9,2	—	250 „	37	5—8

Kurz zusammengefasst müssen somit als toxische Kupferdosen pro Kilogramm Körpergewicht bezeichnet werden:

Beim Kaninchen:

bei intravenöser Anwendung von	Kupfernatriumtartrat	1,6	mg
„ „ „ „	Dimethylglykokollkupfer	3—4	„
„ „ „ „	Kupferlezithin	7—8	„
„ „ „ „	Kupferoxydalbuminat	12	„
bei subkutaner Anwendung „	Kupfernatriumtartrat	10—12	„
per os gegeben	Kupfernatriumtartrat	40	„
„ „ „	Kupferkaliumtartrat	90	„



Gut erträglich sind dagegen beim Kaninchen als einmalige Dosen:

bei intravenöser Anwendung von Dimethylglykokollkupfer	2	mg
„ „ „ „ Kupferlezithin	4—5	„

Bei wöchentlichen Einspritzungen und monatelanger Dauer der Behandlung:

bei intravenöser Anwendung von	Kupferlezithin	. 2,5	„
subkutan	Kupferlezithin	8	„
per os	Kupferlezithin	8—10	„

Beim Meerschwein:

Tödliche Dosen pro Kilo Körpergewicht nach Sellei:

subkutan	Kupferkaliumtartrat	14—20	mg
„	Kupferchlorid	37	„

Erträgliche Dosen:

subkutan	Kupferchlorid, einmalig, bzw. alle 14 Tage bis 4 Wochen	3	mg
subkutan	Kupferlezithin	4	„
per os	Kupferlezithin bei wöchentlicher Darreichung und längerer Dauer	5—10	„

Beim Menschen:

Beim Menschen hat namentlich Lenzmann, Duisburg die erträgliche Kupferdosis bei intravenöser Anwendung genau bestimmt, und zwar für das Dimethylglykokollkupfer, er fand, dass von einer 1 %-Lösung dieses Salzes 10 ccm = **100 mg** Cu noch gut ertragen wurden, eine Menge, die auf das Körpergewicht bezogen bei Annahme eines Durchschnittsgewichtes von 70 kg einer Kupferzufuhr von **1,4 mg** pro Kilo entspricht. Bei Steigerung der Dosis fand Lenzmann, dass Blässe und Abmagerung zuweilen auch leichter Ikterus eintrat. Lenzmann bezeichnet deshalb 100 mg als 1 % Dimethylglykokollkupfer intravenös verabreicht als die Höchstdosis. Die Mehrzahl der Heilstättenärzte, die sich mit der Prüfung des Kupferpräparates befasst hatten, sind bei wöchentlichen Einspritzungen nicht über 3 ccm 1 %-Dimethylglykokollkupferlösung = 30 mg Cu gestiegen und haben die Behandlung mit kleinen Mengen begonnen.

Die subkutane Anwendung des Kupfers beim Menschen muss sich in sehr viel engeren Grenzen halten, weil hier die örtliche Reizwirkung eine höhere Dosierung unmöglich macht. Eine Kupferzufuhr von **10 mg** pro Dosis auf das Gesamtgewicht bezogen, kann hier kaum

überschritten werden, so dass hier eine allgemeine Giftwirkung überhaupt nicht in Frage kommt.

Bei Tieren, die für lokale Reizwirkungen weniger empfindlich sind, z. B. bei Rindern, kann pro Dosis intramuskulär bis zu **300 mg** gestiegen werden bei Benützung der Dimethylglykokoll-Kupferlösung. Die Einspritzungen haben aber auch hier mit kleineren Anfangsdosen zu beginnen — 50—100 mg — und sind allmählich zu steigern. Bei einem Körpergewicht von 150—200 kg würde die maximale Kupferzufuhr pro Kilo **1,5—2 mg Kupfer** entsprechen und somit die Höchstdosis bei intravenöser Zufuhr beim Menschen wesentlich übersteigen.

Was die Kupferdarreichung per os beim Menschen betrifft, so haben die verschiedensten Forscher gezeigt, dass auf diesem Weg verhältnismässig sehr hohe Dosen auf längere Zeit genommen, ohne üble Folgen vertragen werden. Aus der Zusammenstellung von Meissen „Die Toxizität des Kupfers“ ersehen wir, dass z. B. Toussaint (Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1887) 6 Monate lang von verschiedenen Kupferpräparaten täglich 0,2—0,5 g ohne Störungen des Befindens genommen hat. Meyerhardt verzehrte täglich während 50 Tagen 0,04 und während 30 Tagen täglich 0,08 Kupfersulfat, zusammen über 4 g = 1 g metallisches Kupfer, also im Durchschnitt täglich 12,6 mg, ohne irgend welche schädliche Wirkung zu verspüren. Kant nahm in 51 Tagen gegen 33 g des sehr leicht resorbierbaren Kupferazetates in Tee oder Bier, das macht täglich auf Kupfer berechnet eine Dosis von **200 mg**. In seinem Befinden trat nicht die geringste Störung ein. (Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Kupfers, Dissert. Würzburg 1892.) Rademacher „Erfahrungsheillehre“ (Berlin, G. Reimer, 1843) nahm selbst 8 Monate lang 0,24 g Kupferoxyd, insgesamt 58 g = 41 g Kupfer, oder 173 mg Kupfer täglich. Nach Gautier (Le cuivre et le plomb, Paris 1883) nahmen Epileptiker Cuprum sulfuricum ammoniatum ½—1 Jahr lang in Gesamtmengen von 43—124 g. Der Appetit erhielt sich bei allen diesen Kranken auf normaler Höhe und die Nahrungsaufnahme erlitt keine Störung. Magenschmerzen wurden nicht beobachtet, zeitweilige Leibschmerzen traten bei manchen auf, aber nur bei einem Erbrechen und Durchfall. Einem Epileptiker wurden in nur 39 Tagen 102 g Cuprum sulfuricum ammoniatum eingeführt = 26 g Kupfer, oder ca. 700 mg Kupfer täglich. Es wurde mit kleineren Anfangsdosen begonnen und nach einigen Tagen höher gestiegen. An zwei Tagen trat Erbrechen auf, ab und zu breiige Stühle. Wieder ein anderer Patient bekam in 25 Tagen 18 g Kupfernitrat = 5,4 g Kupfer oder täglich eine Menge von 216 mg des Metalles. Ein anderer Patient erhielt in 21 Tagen 16,3 g Grünspan (basisches Kupferazetat). Er



begann mit 0,3 g und nach 8 Tagen nahm er abends und morgens je 0,78 g also an einem Tag 1,56 g = 530 mg Kupfer. Bei Verabreichung dieser grossen Dosen traten dann allerdings Durchfälle auf, die aber wieder aufhörten, als die tägliche Menge herabgesetzt wurde.

Tabellarisch zusammengestellt würden sich diese Befunde in der folgenden Weise anordnen:

Autor	Kupfersalz per os	Tagesdosis in mg bis zu	pro kg Körpergewicht	Behandlungsdauer in Tage	Gesamtmenge in g
Meyerhardt	Kupfersulfat	12,5	0,17	80	1
Rademacher	Kupferoxyd	170	2,40	244	41
Kant	Kupferazetat	200	2,80	51	10,2
Gautier	Kupferammoniumsulfat	216	3,00	25	5,4
„	„	700	10,00	39	27,3
„	Basisches Kupferazetat	530	7,60	21	5,5

Wir ersehen aus dieser Tabelle, dass die für den Menschen erträgliche Kupferdosis bei innerlicher Verabreichung sehr viel höher ist, als wenn wir das Präparat auf intravenösem Weg einführen. Es ergibt sich aber auch gleichzeitig aus den Versuchen der genannten Autoren, dass dem Menschen sehr lange Zeit durch den Magen Kupfersalze in mittleren Dosen zugeführt werden können, ohne ihm im geringsten nachteilig zu sein. Es gibt also wohl eine akute Kupfervergiftung, eine chronische indessen nach Art der Bleivergiftung würde nach diesen Erfahrungen nicht zu fürchten sein. Die chronische Kupfervergiftung wird auch von der Mehrzahl der Forscher, die auf diesem Gebiet gearbeitet haben, in Abrede gestellt und es haben sich Erkrankungen, die als eine solche gedeutet wurden, bei genauerer Untersuchung der Fälle meist auf andere Weise, als Wirkung von Verunreinigungen, z. B. durch Blei, Arsen oder Zink, erklären lassen.

Die akute Vergiftung kann durch Verabreichung einer einmaligen toxischen Dosis hervorgerufen werden, oder aber durch zu schnelle Aufeinanderfolge von maximalen Dosen, die die Konzentration des Kupfers im Blut und den Organen, besonders in den nervösen Zentren so schnell steigern, dass Entgiftung und Abscheidung nicht gleichen Schritt halten können, und ihre Wirkung einer einmaligen toxischen Dosis gleichkommt. Da aber, wie die Analysen ergeben, bei der Zufuhr kleiner Kupfermengen eine Speicherung des Metalles im Körper stattfindet und eine Kupferkonzentration zu erreichen ist, die die für die Abtötung der Bakterien im Nährboden notwendigen noch

Tabelle III.

Kupferkonzentration in den Organen mit Kupfersalzen behandelter Meerschweinchen und Kaninchen.

M = Meerschwein, K = Kaninchen; sub. = subkutane, int. = intravenöse, per. = perkutane, p. os = interne Behandlung.

	Nach							
	24 Stunden	2 Tagen	3 Tagen	4 Tagen	5 Tagen	6 Tagen	27 Tagen	7 Monaten
Leber	1:23000 int. K.	1 : 22394 int. K. 1 : 9655 per. M.	1 : 50000 p. os M.	1 : 26562 int. K. 1 : 165000 int. K.	1 : 41500 p. os M. 1 : 41900 int. K.	1 : 27500 sub. M. 1 : 1137 per. M.	1 : 190000 sub. M.	1 : 62500 p. os M.
Gehirn	1:15000 int. K.	1 : 35000 int. K.	1 : 30000 p. os M.	1 : 23750 int. K.	1 : 176500 p. os M. 1 : 60000 int. K.	1 : 30000 sub. M.	1 : 30000 sub. M.	—
Milz	—	1 : 40000 int. K. 0 0 per. M.	1 : 75000 p. os M.	1 : 30000 int. K. 1 : 13333 int. K.	1 : 253300 p. os M. 1 : 50000 int. K	1 : 133333 sub. M. 1 : 178000 per. M.	1 : 528577 sub. M.	—
Lunge	1:15000 int. K.	1 : 260000 int. K. 1 : 333333 per. M.	1 : 72000 p. os M.	1 : 160000 int. K. 1 : 116000 int. K.	1 : 260000 p. os M. 1 : 100000 int. K.	1 : 100000 sub. M. 1 : 230000 per. M.	1 : 220000 sub. M.	1 : 153300
Niere	—	1 : 65000 int. K. 1 : 135714 per. M.	1 : 200000 p. os M.	1 : 25000 int. K. 1 : 40000 int. K.	1 : 50000 p. os M. 1 : 75000 int. K.	1 : 75000 sub. M 1 : 315000 per. M.	1 : 80000 sub. M.	—
Blut	—	1 : 8800 int. K.	1 : 16666 p. os M.	1 : 40000 int. K. 1 : 40000 int. K.	1 : 209000 p. os M.	1 : 50000 sub. M.	—	—
Haut	—	—	1 : 155000 p. os M.	—	—	1 : 290000 sub. M.	1 : 240000 sub. M.	—
Kadaver	—	—	1 : 26000 p. os M.	—	—	—	1 : 32000 sub. M.	—
Darm	—	1 : 67564 int. K.	1 : 320000 p. os M.	—	1 : 170000 p. os K.	1 : 1660000 sub. M. 1 : 5400 per. M.	1 : 565000 sub. M.	—

weit übertrifft, so ist eine Anwendung maximaler Dosen, da wo kein momentaner Effekt erreicht werden soll, überflüssig.

Für therapeutische Zwecke ist es wichtig, schon am lebenden Objekt bestimmen zu können in annähernd welcher Konzentration das Kupfer in den Organen enthalten ist. Es kann dadurch eine unnötige und eventuell schädliche Überladung des Körpers mit dem Metall vermieden, und einem zu niederen und unwirksamen Kupfergehalt abgeholfen werden. Die Analysen (vgl. Tab. III) zeigen, dass der Kupfergehalt des Blutes mit dem der Organe steigt und fällt, dass also aus dem Gehalt des Blutserums auf den der Organe geschlossen werden kann. In weiten Grenzen kann der Kupfergehalt des Blutes durch die Flammenreaktion bestimmt werden, und zwar genügt hierfür schon eine sehr kleine Blutmenge von 1/2 ccm, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen, durch Zentrifugieren in Serum und Blutkörperchen getrennt und mit einem Tropfen Schwefel- oder Salzsäure versetzt wird. Ist das Kupfer in dem Blut in einer höheren Konzentration, etwa 1 : 20000, enthalten, so wird die Flamme von einem mit der Platinöse in ihren Mantel eingeführten Tropfen der Flüssigkeit aufs lebhafteste grün gefärbt. Durch den Vergleich der Flammenfärbung mit Kupferlösungen von bekannter Konzentration kann bei Einbringung möglichst gleicher Flüssigkeitsmengen ungefähr auf den Kupfergehalt des Blutes geschlossen werden. Genauere Bestimmungen lassen sich durch Veraschung etwas grösserer Blutmengen, und kolorimetrische Bestimmung erreichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es auf verschiedenen Wegen möglich ist, dem tierischen und menschlichen Organismus ohne ihn im geringsten zu schädigen in kürzerer oder längerer Zeit so viel Kupfer zuzuführen, dass alle theoretischen Bedingungen erfüllt sind, um eine Abtötung der Tuberkelbazillen im lebenden Organismus zu erzielen. Jedenfalls zeigen die Versuche am Meerschweinchen und Kaninchen, dass sowohl bei seltener Einführung grösserer Kupfersalzmengen wie auch bei länger fortgesetzter Darreichung kleiner Dosen auf dem einen wie andern Weg nicht nur im Säftestrom, sondern auch in den verschiedenen Organen eine Konzentration des Metalles erreicht wird, die derjenigen entspricht, der im Reagenzglas eine ausgesprochen entwickelungshemmende Wirkung auf den Tuberkelbazillus zukommt.



II.

Heilungsversuche mit Methylenblau- und Kupfersalzen bei der Impftuberkulose des Meerschweinchens.

Aus den vorstehenden Ausführungen war zu ersehen, dass die Tuberkelbazillen Methylenblau- und Kupfersalze sehr leicht aufnehmen, sowohl wenn den aufgeschwemmten Bakterien die Substanzen in Lösung dargeboten werden, als auch wenn sie dem Nährboden zugesetzt sind. Es ergab sich ferner, dass die genannten Stoffe für den Tuberkelbazillus ein ausgesprochenes Gift darstellen, indem sie sein Wachstum in der Kultur schon in grosser Verdünnung hemmen und bei höherer Konzentration ihn abzutöten vermögen. Die Experimente haben ausserdem gelehrt, dass Methylenblau und Kupfer für den tierischen Organismus relativ ungiftig sind und ohne den Körper zu schädigen in das Blut in einer Konzentration eingeführt werden können, die der Weiterentwickelung des Tuberkelbazillus, wenn wir von den gewonnenen Erfahrungen ausgehen, eine Grenze setzen muss, um so mehr als das durch die Ansiedelungen des Tuberkelbazillus veränderte Gewebe Methylenblau und Kupfer besonders stark aufspeichert.

Die Methylenblau- und Kupfersalze erfüllen somit alle Vorbedingungen eines zur Bekämpfung der tuberkulösen Erkrankung geeigneten Heilmittels, es bleibt uns aber noch der Beweis zu erbringen, dass die Wirkungsweise der in den lebenden tuberkulösen Körper eingeführten Methylenblau- oder Kupfersalze auf den dort angesiedelten Tuberkelpilz keine grundsätzlich verschiedene ist, von der auf künstlichem Nährboden, mit andern Worten, dass die eingeführten Bazillengifte nicht in den Verbindungen, die sie im tierischen Organismus eingehen, ihrer für den Bazillus toxischen Wirkung beraubt werden.

Die Experimente, die über das Verhalten des Methylenblaus und Kupfers im tuberkulös erkrankten Organismus entscheiden sollten, sind zum Teil bereits in meiner früheren Veröffentlichung „Beiträge zur Chemotherapie der Tuberkulose“ der Zeitschr. 1912 mitgeteilt. Sie wurden im Sommer 1910 unter der Leitung meines damaligen Chefs des Geheimen Medizinalrates Professor Dr. Finkler begonnen und nach dessen Erkrankung und Tod von mir weiter-



geführt. Als Versuchstiere dienten zu allen Experimenten Meerschweinchen, wegen ihrer grossen Empfänglichkeit für die tuberkulöse Infektion, bei der Spontanheilungen ausgeschlossen sind.

Ich beginne mit den Versuchen, die dazu dienen sollen, die Wirkung der Kupferbehandlung auf die Impftuberkulose des Meerschweinchens festzustellen, wenn das Mitttel in Salbenform durch die äussere Haut dem kranken Organismus zugeführt wird.

1. Die perkutane Kupferbehandlung.

Da der subkutanen, intramuskulären und intravenösen Anwendung der Kupfersalze bei der Behandlung der tuberkulösen Menschen noch mancherlei Mängel anhaften, da namentlich empfindliche Patienten die subkutanen und intramuskulären Einspritzungen scheuen und die intravenösen Injektionen grösste Sorgfalt, Übung und Geschicklichkeit erfordern, so legte ich mir die Frage vor, ob dem Organismus nicht auch noch auf einem andern Wege das Heilmittel zugeführt werden könnte, ohne die Haut zu verletzen und den Magen-Darmkanal zu belasten. Ich hielt es für möglich die äussere Haut als Eingangspforte zu benutzen in der Art, wie es bei den Quecksilberjunktionskuren üblich ist. Ich dachte mir, dass auf diese Weise in der Haut ein grösseres Kupferdepot geschaffen werden könnte, das ganz allmählich zur Resorption käme und den kranken Organismus mit dem Heilmittel versorgte, ohne grössere Reaktionen auszulösen. Von diesen Gesichtspunkten aus bin ich an die im folgenden mitgeteilten Experimente herangetreten, die eine deutlich günstige Beeinflussung des tuberkulösen Prozesses durch Einverleibung des Kupfers erkennen lassen. Diese Erfolge sind aber weniger überraschend als bei der subkutanen Behandlung, mit deren Resultaten wir uns eingehend im nächsten Abschnitt dieser Arbeit befassen werden.

Ein zur perkutanen Behandlung sehr gut geeignetes Präparat schien mir das auch zu Injektionen benützte Kupferlezithin zu sein, das durch Zusatz von etwas Lebertran in eine weiche Paste zu verwandeln ist und schon länger von Strauss mit allerbestem Erfolg bei der äusseren Behandlung des Lupus verwendet wurde. Einreibungen dieser Kupferlezithinsalben, die ich zuerst an mir selbst ausführte, zeigten, dass auch verhältnismässig grosse Mengen, namentlich wenn die aufgetragene Salbe mit etwas Kampferspiritus verdünnt und eingerieben wurde, schnell in der Haut verschwanden. Bei genügend langem Nachreiben mit Kampferspiritus — nach etwa 10 Minuten — wurde die intensiv blaugrün gefärbte Salbe so tief in die Haut eingesogen, dass auch mittelst der Lupe keine Blaufärbung der Poren-



öffnungen zu sehen war. Dieses fast restlose Eindringen der Kupfersalbe in die Haut war besonders bei der Zimtkupfer-Lezithinsalbe, zu beobachten, die ich zuerst zur Bereitung einer für Injektionszwecke geeigneten Emulsion zusammengesetzt hatte und die jetzt von den Bayerschen Farbenfabriken in Elberfeld hergestellt und „Lecutyl" genannt wird. Eine Kupferchloridlezithinsalbe der Farbenfabriken (U 4) rieb sich zuerst scheinbar besser ein, übte aber einen ziemlich starken Reiz auf die äussere Hautmuskulatur aus, was sich, wurde die eingeriebene Stelle unter der Lupe besehen, durch eine Verstärkung des Hautreliefs zu erkennen gab und physiologisch darin zum Ausdruck kam, dass die zuerst in die Poren eingedrungene Salbe, infolge von Muskelkontraktion nach einiger Zeit wenigstens teilweise wieder ausgepresst wurde. Die Aufnahme der in die Haut eingedrungenen Lecutylsalbe durch das Blut vollzog sich ganz allmählich, was sich auch darin zeigte, dass die Salbe in eine Hautstelle viel langsamer eindrang, wenn sie mehrere Tage nacheinander eingerieben worden war. Es bedurfte einer Pause von mehreren Tagen, bis das Depot weggeschafft und die ursprüngliche Durchlässigkeit wieder hergestellt war.

Es handelte sich nun in erster Linie darum, festzustellen, wieviel von der einem Organismus perkutan einverleibten Kupfersalbe verschiedener Zusammensetzung in den Kreislauf gelangt und den Weg nach den der tuberkulösen Infektion zugänglichen Organen findet. Ferner musste ermittelt werden, ob das dem Körper in dieser schonenden Weise einverleibte Kupfer auch seine therapeutische Wirkung entfaltet. Zur Klärung beider Fragen stellte ich eine Reihe von Versuchen am Meerschweinchen an, deren Ergebnisse im folgenden mitgeteilt sind.

Die Resorption von Kupfersalben durch die äussere Haut.

Mit Tafel XV und XVI.

Um die Resorption in die Haut eingeriebener Kupfersalben bestimmen zu können, behandelte ich eine Anzahl Meerschweinchen, die regelmässig in Zwischenräumen von wenigen Tagen mit kleinen Mengen der zur Prüfung bestimmten Präparate an der vorher glatt geschorenen Bauchhaut eingerieben wurden. Ausser den Kupferlezithinsalben U 3 = Zimt-Kupferlezithin = Lecutyl, und U 4 = Kupferchlorid-Lezithin benützte ich auch zwei verschiedene Kupferfettsalben, um festzustellen, welche Art sich für den gewünschten Zweck am besten eignet. Die eine Fettsalbe bestand aus Kupferchloridvaselin U 5, die andere, die mir von Dr. von Scheibner-Ambrok zur



Prüfung übergeben worden, war analog der Quecksilbersalbe aus metallischem Kupfer und Vaselin zusammengesetzt. Der Kupfergehalt der Lecutylsalbe war 4,5 %, der der Kupferchloridvaselinsalbe 5 % und der der metallischen Kupfersalbe 33 %, auf metallisches Kupfer berechnet.

Alle Einzelheiten über die Zahl der Einreibungen und über die verwendeten Dosen sind aus den Versuchsprotokollen I—VIII zu entnehmen. Die Versuchstiere wurden, sobald sie eingegangen oder getötet waren, seziert, die Hautstellen, auf denen eingerieben worden, wurden ausgeschnitten, die Organe dem Kadaver entnommen und dieser und die Organe einzeln auf ihren Kupfergehalt untersucht. Die Kupferbestimmungen sind in dem wissenschaftlichen Laboratorium der pharmazeutischen Abteilung der Bayerschen Farbenfabriken zu Elberfeld auch in diesen Versuchen ausgeführt worden.

Die Kupferzahlen wurden in der Weise ermittelt: „dass die Organe mit einem Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure und Salpetersäure verbrannt wurden. Nach dem Abrauchen des Säuregemisches wurde das Kupfer mit Schwefelwasserstoff gefällt und bei Anwesenheit von wägbaren Mengen als Kupferoxyd gewogen, bei geringerem Kupfergehalt nach dem Wiederauflösen in Salzsäure hintereinander mit Ammoniak bzw. mit Ferrozyankalium kolorimetrisch geschätzt, wobei übereinstimmende Resultate erhalten wurden".

Die Ergebnisse der Resorptionsversuche sind im einzelnen aus den Protokollen der Versuchstiere I—VIII ersichtlich und das Gesamtresultat ist in der graphischen Darstellung Taf. XV leicht zu überblicken. Auf der Abszissenachse dieser Kurven sind die Tage der Einreibungen verzeichnet, auf den Ordinaten ist eingetragen, wieviel Prozente von den dem Körper allmählich einverleibten Kupfermengen der nach dem Tod des Tieres ermittelte Gesamtkupfergehalt der Organe und des Kadavers mit Ausschluss der eingeriebenen Hautstelle beträgt. Und zwar ist auf den Kurven mit der letzten Einreibung begonnen, so dass die in dem höchsten Punkt der Kurve stehende Zahl angibt, wieviel Prozente der bei der letzten Einreibung dem Tier zugeführten Kupfermenge in dem Analysenresultat enthalten sind. In den folgenden Punkten sind die im Körper wiedergefundenen Kupfermengen auf die erste und zweite, bzw. auf die erste, zweite und dritte Einreibung bezogen usf.

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich deutlich, dass die Kupferlezithinsalbe vollständig resorbiert und dass das mit ihr aufgenommene Kupfer nur sehr langsam wieder ausgeschieden wird.

Von den Fettsalben werden die mit gelöstem Kupfersalz, die Kupferchloridvaselinsalbe, besser aufgenommen als die metallische Kupfersalbe. Die Kupferchloridfettsalbe wird ungefähr ein halbmal so vollkommen resorbiert als die Lezithinsalbe, und es erscheint, dass die dem Körper mit ihr zugeführten Kupfermengen auch schneller wieder abgeschieden werden.

Bei der Lecutylsalbe übertrifft der Kupfergehalt der Organe, die mit der letzten Einreibung zugeführten Kupfermengen ganz bedeutend, er betrug in einem Fall 430%, im andern 152% der letzten Einreibung. (Taf. XV Fig. 1 u. 2.) Mit andern Worten: der nach dem Tod ermittelte Kupfergehalt der Organe kann nicht von der letzten und auch nicht von der vorletzten Einreibung herrühren, sondern es haben sich in den Organen die Kupfermengen, auch der den beiden letzten Einreibungen vorhergegangenen, gespeichert. Bei Nr. 1 ist der Kupfergehalt der Organe, ohne Berücksichtigung des Kadavers, 140% der innerhalb von 6 Tagen ausgeführten 3 letzten Einreibungen. Von den 4 letzten Einreibungen war noch 84%, von den 5 letzten 71% und von allen innerhalb von 9 Tagen ausgeführten Junktionen waren noch 61% der eingeriebenen Kupfermenge, d. h. 48 mg Kupfer, nachweisbar. Versuchstier II war lungentuberkulös und kam in Behandlung, als es bereits an starker Dyspnoe litt, es wurden ihm zuerst alle 2, später alle 4—5 Tage kleine Salbenmengen eingerieben, die weniger als die Hälfte des dem ersten Versuchstier beigebrachten Kupfers enthielten (statt 11 mg, 4,5 mg pro Dosis). Auch hier fand eine ausgiebige Resorption des Kupfers statt, wenn auch der Kupfergehalt der Organe und des Kadavers zwei Tage nach der letzten Einreibung nur 152% der zuletzt eingeriebenen Kupfermenge betrug, mit anderen Worten, wenn sich auch hier nur die Hälfte des Kupfergehaltes der vorletzten Einreibung aufgespeichert vorfand. Von den beiden letzten innerhalb von 7 Tagen verabreichten Kupferdosen waren 76%, von den 3 innerhalb von 11 Tagen vorgenommenen Junktionen waren 50% und von der im ganzen innerhalb von 48 Tagen eingeriebenen Kupfermenge waren noch 9% nachweisbar. Der Kupfergehalt des Kadavers stand zu dem der Organe im Verhältnis von 3:5, er war also geringer als der der Organe. Versuchstier III zeigt (Taf. XV, Fig. 3), dass gleichzeitige Einspritzungen von Jodmethylenblau die Kupferresorption ausgesprochen ungünstig beeinflussen oder die Kupferausscheidung beschleunigen. Es wurden bei diesem Tier die Hautteile, auf denen eingerieben worden war, nicht von der Untersuchung ausgeschaltet, sondern getrennt analysiert und es ergab sich, dass der Kupfergehalt der Bauchhaut ebensogross war, wie der des Kadavers und der Organe zusammen. Berücksichtigen wir nun hier wie bei





den übrigen Versuchen allein den Kupfergehalt der Organe und des Kadavers, so beträgt derselbe nur 33,5% des Kupfergehaltes der letzten Einreibung, in der dem Meerschweinchen eine hohe Kupferdosis = 22,5 mg vier Tage vor dem Tod zugeführt worden ist. Auffallend ist der hohe Kupfergehalt der tuberkulösen und pneumonischen Lunge, der den Lungenwert aller andern Versuchstiere übertrifft und dem der Leber gleichkommt. Die Ausscheidung des Kupfers ist, wie die Kurve zeigt, bei gleichzeitiger Methylenblaubehandlung eine sehr langsame, es muss demnach tatsächlich die Resorption durch den Farbstoff ungünstig beeinflusst werden.

Die Resorption der Kupferchloridlezithinsalbe ist, was nach dem früher Gesagten zu erwarten war, weniger vollkommen als die des Lecutyls. Von der letzten Einreibung finden sich nach 3 Tagen nur noch 74% in den Organen und dem Kadaver, obwohl auch hier dieselben Kupferdosen gegeben worden sind, wie bei Versuchstier I. Die Ausscheidung des Kupfers ist aber ebenso langsam wie bei der Lecutylsalbe. (Taf. XV, Fig. 4.)

Von den Kupferfettsalben wird die Kupferchloridvaselinsalbe U 5 am besten aufgenommen. Es finden sich bei Versuchstier V in Kadaver und Organen 108% des Kupfergehaltes der letzten Einreibung, die einen Tag vor dem Tod des Tieres stattgefunden hatte. Auch hier ist das Analysenresultat noch durch einen Rest des Kupfers bestimmt, der von der vorletzten Einreibung herrührte, die 6 Tage vor dem Tod ausgeführt worden war. Von dem Kupfergehalt der ganzen in 31 Tagen eingeriebenen Salbenmenge fanden sich nach dem Tod des Tieres noch 9%. Der Verlauf der Kurve (Taf. XV, Fig. 5) zeigt, dass die Resorption dieser Fettsalbe wohl erheblich hinter der der Lecutylsalbe zurücksteht, dass sie aber eher grösser ist als die der Kupferchloridlezithinsalbe. Die Zahlen zeigen gleichzeitig, dass das Kupfer aus der Fettsalbe erheblich schneller wieder ausgeschieden wird, als das in der Lezithinverbindung eingeführte Metall.

Resorption der Zimtkupferlezithinsalbe (Lecutyl).

Nr. 1 Graugelb. Mit grösseren Dosen behandelt.

Behandlungstage:	Menge:	Kupfergehalt:
11. V. 1912	0,25 g	0,0112 g
12. „ „	0,25 „	0,0112 „
13. „ „	0,50 „	0,0225 „
14. „ „	0,25 „	0,0112 „
16. „ „	0,25 „	0,0112 „
17. „ „	0,25 „	0,0112 „
20. eingegangen		
	1,75 g	0,0785 g

Analysenergebnis:

Leber	= 0,032	g Kupfer
Darm	= 0,016	„ „
Lunge	= 0,00005	„ „
Nieren	= 0,00000	„ „
Milz	= 0,C0005	„ „
	0,04810	g Kupfer

Der Kupfergehalt der Organe nach dem Tod beträgt 0,0481 g, das ist in Prozenten bezogen auf den Kupfergehalt:

der	letzten	Einreibung	= 430 %	die	stattfand	3	Tage	vor	dem	Tod
„	2 „	„	= 215 %	„	„	4	„	„	„	„
„	3 „	„	= 140 %	„	„	6	„	„	„	„
„	4 „	„	= 86 %	„	„	7	„	„	„	„
„	5 „	„	= 71 %	„	„	8	„	„	„	„
„	6 „	„	= 61 %	„	„	9	„	„	„	„

Leber und Milz waren tuberkulös verändert. In der Lungenspitze befanden sich vereinzelte graue Tuberkel-Knötchen.

Resorption der Zimtkupferlezithinsalbe (Lecutyl).

Nr. 2. Mit kleineren Dosen behandelt:

Behandlungstage:	Menge:	Kupfergehalt:
11. V. 1912	0,1000	0,0045
14. „ „	0,1000	0,0045
16. „ „	0,1000	0,0045
18. „ „	0,1000	0,0045
20. „ „	0,1000	0,0045
22. „ „	0,1000	0,0045
24. „ „	0,1000	0,0045
26. „ „	0,1000	0,0045
31. „ „	0,1000	0,0045
3. VI. „	0,1000	0,0045
7. „ „	0,1000	0,0045
8 „ „	0,1000	0,0045
10. „ „	0,1000	0,0045
12. „ „	0,1000	0,0045
17. „ „	0,1000	0,0045
21. „ „	0,1000	0,0045
26. „ „	0,1000	0,0045
28. „ „ eingegangen		
17 Einreibungen	1,7000	0,0765 g

Analysenergebnis:

Leber	= 0,0029	g Cu
Darm	= 0,0011	„ „
Lunge	= 0,00006	„ „
Nieren	= 0,00007	„ „
Milz	= 0,00000	„ „
Kadav.	= 0,0027	„ „
	0,00683	g = dem

Kupfergehalt der Organe am Schluss des Versuches, dieser entspricht in Prozenten dem Kupfergehalt:

d. letzten	Einreibung:		1 Tag	vor	d.	Tod:	
„	„	152 %	2 Tage	„	„	„	
„ 2	„	76 %	7	„	„	„	„
„ 3	„	50 %	11	„	„	„	„
„ 4	„	38 %	16	„	„	„	,
„ 5	„	30 %	18	„	„	„	„
„ 7	„	21 %	21	„	„	„	„
„ 8	„	19 %	25	„	„	„	„
„ 10	„	15 %	39	„	„	„	„
„ 17	„	9 %	48	„	„	„	„

Bei diesem Versuchstier zeigten Leber und Milz leichte, die Lunge sehr schwere tuberkulöse Veränderungen. Die Lungenoberfläche hatte eine leopardenhautartige Zeichnung. Die sonst weissen oder gelblichen Zentren der tuberkulösen Herde waren vaskularisiert und dadurch rot gefärbt. Die Grenzzone war noch weiss und dieser schmale Ring wurde von einer wieder rot gefärbten Zone umgeben, diese stiess an das normale lufthaltige Gewebe (Augenfleckzeichnung). Die Alveolen enthielten abgestossenen Detritus mit massenhaften Tuberkelbazillen. Alveolarepithel zum Teil wieder regeneriert und bazillenfrei. (Reinigung der Alveolen und Regeneration des Epithels.)

Resorption der Lecutylsalbe bei gleichzeitiger Methylenblau-behandlung.

Nr. 3 (Rotweisse Nase, hinten weiss).

Behandlungstage:	Menge:	Kupfermenge:
1. VIII. 1912	0,200	0,009
6. ,, ,,	0,200	0,009
12. ,, ,,	0,200	0,009
15. ,, ,,	0,200	0,009
28. ,, ,,	0,100	0,0045
6. IX. ,,	0,100	0,0045
21. ,, ,,	0,100	0,0045
24. ,, ,,	0.100	0,0045
27. ,, ,,	0,100	0,0045
7. X ,,	0,100	0,0045
11. ,, ,,	0.100	0,0045
23. ,, ,,	0,100	0,0045
29. ,, ,,	0,100	0,0045
4. XI. ,,	0,100	0,0045
13. ,, ,,	0,200	0,0090
18. ,, ,,	0,500	0,0225
22. ,, ,, eingegangen		
in 114 Tagen	2,5	0,1125 g

16 Einreibungen

Schwere Tuberkulose der Leber und der Milz. Lunge pneumonisch mit grösseren Tuberkelherden.

An Tuberkulose eingegangen.

Analysenergebnis. 2. XII. 12.

Leber	0,0017
Darm	0,0014
Lunge	0,0016
Nieren	0,0000
Milz	0,0000
Kadaver	0,0027
Haut	0,0077
	0,0151

0,0151 g = dem Kupfergehalt der Organe am Schluss des Versuches; dieser entspricht in Prozenten dem Kupfergehalt:

d. letzten Einreibung:	m. Haut	o. Haut	Tage vor d. Tod:
,, ,,	67 %	33 %	4 ,, ,, ,, ,,
,, 2 ,,	48 %	23 %	9 ,, ,, ,,
,, 3 ,,	42 %	20 %	18 ,, ,, ,,
,, 4 ,,	37 %	18 %	24 ,, ,, ,, ,,
,, 5 ,,	33 %	16 %	30 ,, ,, ,, ,,
,, 6 ,,	30 %	15 %	42 ,, ,, ,, ,,
,, 7 ,,	28 %	14 %	46 ,, ,, ,, ,,
,, 8 ,,	26 %	13 %	56 ,, ,, ,, ,,
,, 9 ,,	24 %	11,9 %	60 ,, ,, ,, ,,
,, 10 ,,	22 %	11 %	62 ,, ,, ,, ,,
,, 12 ,,	20 %	10 %	87 ,, ,, ,, ,,
,, 16 ,,	13 %	6,6 %	114 ,, ,, ,, ,,

Resorption der Kupferchloridlezithinsalbe (U 4).

Nr. 4. (Weissgelb-Angora, gelbe Ohren) scheinbar gesundes nicht tuberkulös infiziertes Tier

Behandlungstage:	Menge:	Kupfermenge:
27. VIII. 1912	0,200	0,010
31. „ „	0,200	0,010
6. IX. „	0,200	0,010
12. „ „	0,200	0,010
24. „ „	0,200	0,010
27. „ „	0,200	0,010
30. „ „	0,200	0,010
5. X. „	0,200	0,010
11. „ „	0,200	0,010
30. „ „	0,200	0,010
5. XI. „	0,200	0,010
13. „ „	0,200	0,010
19. „ „	0,200	0,010
21. „ „	0,200	0,010
26. „ „	0,200	0,010
29. „ „ eingegangen		
15 Einreibungen in 94 Tagen	3,000	0,150 g

Tuberkulöse Spontaninfektion. Lunge z. T. hepatisiert, mit Tuberkelherden. Leber und Milz mit tuberkulösen Veränderungen.

Analysenergebnisse (14. XII. 1912)

Leber	0,0035
Darm	kaum sichtbare Spuren
Lunge	„ „ „
Niere	0,0000
Milz	kaum sichtbare Spuren
Kadaver	0,0039
	0,0074 g

0,0074 g = dem Kupfergehalt der Organe am Schluss des Versuches; dieser entspricht in Prozenten dem Kupfergehalt:

d. letzten Einreibung:		Tage vor dem Tod:
„ „	74 %	3 „ „ „ „
„ 2 „	37 %	8 „ „ „ „
„ 3 „	25 %	11 „ „ „ „
„ 4 „	18 %	16 „ „ „ „
„ 5 „	15 %	24 „ „ „ „
„ 6 „	12 %	30 „ „ „ „
„ 7 „	10 %	49 „ „ „ „
„ 8 „	9 %	55 „ „ „ „
„ 9 „	8 %	60 „ „ „ „
„ 10 „	7,4 %	63 „ „ „ „
„ 11 „	6,7 %	66 „ „ „ „
„ 12 „	6 %	78 „ „ „ „
„ 13 „	5,7 %	84 „ „ „ „
„ 14 „	5,2 %	90 „ „ „ „
„ 15 „	5 %	94 „ „ „ „

Resorption der Kupferchloridfettsalbe.

Nr. 5. Schwarzweissgelb.

Behandlungstage:	Menge:	Kupfergehalt:
18. XII. 1913	0,500	0,025
21. „ „	0,200	0,010
26. „ „	0,500	0,025
30. „ „	0,200	0,010
3. XII. „	0,300	0,015
9. „ „	0,200	0,010
13. „ „	0,200	0,010
17. „ „	0,200	0,010
18. „ „ eingegangen		
8 Einreibungen in 30 Tagen	2,3	0,115 g

Nicht tuberkulös. Pneumonie Todesursache.

Analysenergebnis (15. I. 1913).

Leber	0,0025
Darm	0,0016
Lunge	0, Spuren
Niere	0,0003
Milz	0, Spuren
Kadaver	0.0064
	0,0108 g

0,0108 g = dem Kupfergehalt der Organe am Schluss des Versuches, dieser entspricht in Prozenten dem Kupfergehalt:

d. letzten Einreibung:		Tage vor dem Tod:
„ „	108 %	1 „ „ „ „
„ 2 „	54 %	6 „ „ „ „
„ 3 „	36 %	10 „ „ „ „
„ 4 „	24 %	16 „ „ „ „
„ 5 „	20 %	19 „ „ „ „
„ 6 „	13,5 %	23 „ „ „ „
„ 7 „	12 %	28 „ „ „ „
„ 8 „	9 %	31 „ „ „ „

Resorption der metallischen Kupferfettsalbe.

Nr. 6. Weissgelb-graue Ohren.

Behandlungstage:			Menge:	Kupfergehalt:
17.	VIII.	1913	0,200	0,066
31.	„	„	0,200	0,066
6.	IX.	„	0,200	0,066
12.	„	„	0,200	0,066
24.	„	„	0,200	0,066
27.	„	„	0,200	0,066
30.	„	„	0,200	0,066
5.	X.	„	0,200	0,066
11.	„	„	0,200	0,066
21.	„	„	0,200	0,066
30.	„	„ eingegangen		
10 Einreibungen			2,000	0,660

Schwere Tuberkulose der Leber und Milz. Auf der Lunge vereinzelte tuberkulöse Herde, ebenso auf der Nierenkapsel.

Analysenergebnisse (14. XI. 12).

Leber	0,0014 g Cu.
Darm	0,0002 „ „
Lunge	0,0000 „ „
Nieren	0,0000 „ „
Milz	0,0000 „ „
Kadaver	0,0038 „ „
	0,0054 g = dem

Kupfergehalt der Organe am Schluss des Versuches, diese Kupfermenge entspricht in Prozenten dem Kupfergehalt:

d. letzten Einreibung:		Tage vor dem Tod:
„ „	8 %	9 „ „ „ „
„ 2 „	4 %	19 „ „ „ „
„ 3 „	2,7 %	25 „ „ „ „
„ 4 „	2 %	30 „ „ „ „
„ 5 „	1,6 %	33 „ „ „ „
„ 6 „	1,3 %	36 „ „ „ „
„ 8 „	1 %	54 „ „ „ „
„ 10 „	0,8 %	74 „ „ „ „

Resorption der metallischen Kupferfettsalbe.

Nr. 7. (Schwarzweiss l. w. Hinterbein)

Behandlungstage:			Menge:	Kupfergehalt:
28.	VIII.	1912	0,200	0,066
6.	IX.	„	0,200	0,066
12.	„	„	0,200	0,066
17.	„	„	0,200	0,066
27.	„	„	0,200	0,066
30.	„	„	0,200	0,066
5	X.	„	0,200	0,066
11.	„	„	0,200	0,066
21.	„	„	0,200	0,066
30.	„	„	0,200	0,066
5.	XI.	„	0,200	0,066
13.	„	„	0,200	0,066
19.	„	„ eingegangen		
12 Einreibungen in 78 Tagen			2,400	0,792 g

Tuberkulose aller Organe.

Analysenergebnis (19. XI. 1912):

Leber	0,0027 g Cu.
Darm	0,0018 „ „
Lunge	0,0002 „ „
Nieren	0,0000 „ „
Milz	0,0002 „ „
Kadaver	0,0017 „ „
	0,0066 g = dem

Kupfergehalt der Organe am Schluss des Versuches entspricht in Prozenten dem Kupfergehalt:

d. letzten Einreibung:		Tage vor dem Tod:
„ „	10 %	6 „ „ „ „
„ 2 „	5 %	11 „ „ „ „
„ 3 „	3 %	20 „ „ „ „
„ 5 „	2 %	39 „ „ „ „
„ 6 „	1,7 %	45 „ „ „ „
„ 10 „	1 %	67 „ „ „ „
„ 12 „	0,8 %	83 „ „ „ „



Resorption der metallischen Kupferfettsalbe.

Nr. 8. Graugelb.

Behandlungstage:	Menge:	Kupfergehalt:
24. IX. 1913	0,200	0,066
27. „ „	0,200	0,066
30. „ „	0,200	0,066
5. X. „	0,200	0,066
10. „ „	0,200	0,066
11. „ „ eingegangen		
5 Einreibungen in 17 Tagen.	1,000	0,330 g Cu

Schwere Tuberkulose aller Organe.

Analysenergebnisse (2. XI. 1912):

Leber	0,0003 g	Kupfer
Darm	0,0140 „	„
Lunge	0,0000 „	„
Niere	0,0000 „	„
Milz	0,0000 „	„
Kadaver	0,0083 „	„
	0,0226 g	

= dem Kupfergehalt der Organe am Schluss des Versuches, dieser entspricht in Prozenten dem Kupfergehalt:

d. letzten Einreibung:		Tage vor dem Tod:
„ „	34 %	1 „ „ „ „
„ 2 „	17 %	16 „ „ „ „
„ 3 „	11 %	11 „ „ „ „
„ 4 „	8 %	14 „ „ „ „
„ 5 „	6 %	17 „ „ „ „

Von den Fettsalben mit metallischem Kupferzusatz gehen nur sehr kleine Bruchteile des Metalles in den Kreislauf über. Als Maximum fanden sich in Versuch 8 von der letzten Einreibung, die einen Tag vor dem Tod stattgefunden hatte, ein Kupfergehalt von 34% des eingeführten und davon waren zwei Teile im Darm, ein Teil im Kadaver geblieben und ein sehr kleiner Bruchteil in der Leber abgelagert. Bei den beiden anderen ebenso behandelten Meerschweinchen war die Kupferaufnahme eine noch viel geringere, wie der Verlauf der Kurven zum Ausdruck bringt. Es macht den Eindruck, dass von der Fettsalbe mit metallischem Kupfer von der Haut aus nur der Teil des Metalles in das Blut gelangt, der in der Salbe als fettsaures Kupfer zur Lösung kommt.

Die günstigere Ausnützung der perkutan zugeführten Kupferlezithinsalben im Vergleich zu den Kupferfettsalben kommt auch dann sehr deutlich zum Ausdruck, wenn wir bei den Versuchen, die sich über verschieden lange Zeiträume erstreckt haben, die für einen Tag durchschnittliche Kupferzufuhr berechnen und mit der am Schluss des Versuches in den Organen der Tiere gefundenen Kupfermenge vergleichen. Je besser die Kupferausnützung war, desto kleiner ist der Quotient aus der täglichen Kupferzufuhr dividiert durch die am Schluss gefundenen Kupfermengen. Wir erhalten bei den verschiedenen Versuchen:

Lezithinsalben:

1. $^{78}/_{9}$ = 8 mg Kupfer tägliche Zufuhr zu 48 mg Endkupfergehalt. Kupferzufuhr : Kupfergehalt = 1:6.

2. $^{70}/_{48}$ = 1,6 mg Kupfer täglich zu 7 mg Endkupfergehalt. Kupferzufuhr : Kupfergehalt = 1 : 4,6.
3. $^{112}/_{114}$ = 1 mg Kupfer täglich zu 7 mg Endkupfergehalt. Kupferzufuhr : Kupfergehalt = 1 : 7.
4. $^{150}/_{94}$ = 1,6 mg Kupfer täglich zu 7 mg Endkupfergehalt. Kupferzufuhr : Kupfergehalt = 1 : 4,6.

Fettsalben:

5. $^{115}/_{30}$ = 3,7 mg Kupfer täglich zu 10 mg Endkupfergehalt. Kupferzufuhr : Kupfergehalt = 1 : 2,7.
6. $^{660}/_{74}$ = 9 mg Kupfer täglich zu 5 mg Endkupfergehalt. Kupferzufuhr : Kupfergehalt = 1 : 0,5.
7. $^{742}/_{83}$ = 9 mg Kupfer täglich zu 7 mg Endkupfergehalt. Kupferzufuhr : Kupfergehalt = 1 : 0,6.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass die Lezithinsalben sehr viel besser ausgenützt werden als die Kupferfettsalben. Die gleiche tägliche Kupferzufuhr führt bei den Versuchen mit der Kupferlezithinsalbe zu dem doppelten Kupfergehalt der Organe als bei der Behandlung mit Kupferchloridfettsalbe und zu dem zehnfachen Kupfergehalt verglichen mit den Ergebnissen nach Einreibung mit der metallischen Kupferfettsalbe. Kupferzufuhr und Kupferspeicherung verhalten sich in den verschiedenen Experimenten wie folgt:

Behandlung:

Versuchstier 1:	$\frac{\text{Kupferzufuhr}}{\text{Kupfergehalt}} = \frac{1}{6}$	Lecutylsalbe in grösseren Dosen (10 mg p. D.)
„ 2:	$\frac{\text{Kupferzufuhr}}{\text{Kupfergehalt}} = \frac{1}{5}$	Lecutylsalbe in kleinen Dosen (4,5 mg p. D.)
„ 3:	$\frac{\text{Kupferzufuhr}}{\text{Kupfergehalt}} = \frac{1}{7}$	Lecutylsalbe gleichzeitig subkutan Jodmethylenblau
„ 4:	$\frac{\text{Kupferzufuhr}}{\text{Kupfergehalt}} = \frac{1}{5}$	U 4 = Kupferchloridlezithin (10 mg p. D.)
„ 5:	$\frac{\text{Kupferzufuhr}}{\text{Kupfergehalt}} = \frac{1}{3}$	U 5 = Kupferchloridfettsalbe (10 mg p. D.)
„ 6:	$\frac{\text{Kupferzufuhr}}{\text{Kupfergehalt}} = \frac{2}{3}$	metallische Kupferfettsalbe (66 mg p. D.)
„ 7:	$\frac{\text{Kupferzufuhr}}{\text{Kupfergehalt}} = \frac{2}{3}$	metallische Kupferfettsalbe (66 mg p. D.)

Es ist sehr interessant, dass, wie die Versuche zeigen, Kupfersalze, die perkutan zugeführt werden, viel weniger toxisch wirken, als wenn wir sie dem Körper subkutan oder intravenös einverleiben. In den im Vorhergehenden herangezogenen Arbeiten Koberts (Über

den jetzigen Stand der Frage nach den pharmakologischen Wirkungen des Kupfers. Deutsche med. Wochenschr. 1895) und seiner Schüler über die Toxitität des Kupfers, namentlich durch die Feststellungen Klemptners (Zur Wirkung des Kupfers auf den tierischen Organismus. Inaugural-Dissertation Jurjew 1894) sowie durch die Ergebnisse meiner eigenen Versuche findet diese Erscheinung ihre Erklärung. Wir haben aus diesen Untersuchungen ersehen, dass die Giftwirkung des in den Körper eingeführten Kupfers zum grossen Teil durch seine Verankerung mit dem Hämoglobin bedingt ist. Das Hämoglobin verwandelt sich in Kupferhämol und die roten Blutzellen werden bei dieser Umwandlung des Blutfarbstoffes weniger zur Sauerstoffaufnahme geeignet. Sie gehen zugrunde, führen zu Verstopfung der Blutkapillaren, zu Schädigungen der Gefässe und zu Blutungen. Auch eine Verankerung des Kupfers von seiten der kupferaffine Stoffe enhaltenden nervösen Organe findet statt und kann zu Lähmungserscheinungen führen. Die Höhe der Giftwirkung hängt, wie auch schon früher erwähnt, zu einem Teil von dem Grad der Sättigung der roten Blutkörperchen mit der Kupferverbindung ab. Meine eigenen Versuche mit Meerschweinchenblut haben ergeben, dass bei einem Meerschweinchen von mittlerem Gewicht — 500 g Körpergewicht und 40 g Blutmenge — 14 mg Kupfer als Kupferchlorid zugeführt, alles Hämoglobin in die Kupferverbindung überführen. 14 mg Kupfer würden somit, wenn es allein auf die Blutwirkung ankäme, die sofort tödliche Dosis bilden für ein Meerschweinchen von 500 g. Mit dieser Berechnung stimmen die schon früher erwähnten Versuchsergebnisse Selleis (Die Wirkung der Farbstoffe in Verbindung mit Giften und Arzneimitteln. In Med. Klinik 1912 und Biochem. Zeitschr. Bd. 49, H. 6, 1913) ziemlich gut überein. Sellei konnte den Tod eines Meerschweinchens desselben Körpergewichtes in 5—8 Stunden herbeiführen, wenn er ihm subkutan 18 mg Kupfer als Kupferchlorid einverleibte. Der Tod trat nicht sofort ein, weil sich die Resorption des Kupfers von der Unterhaut aus erst allmählich vollzog und die Kupfermenge war etwas höher als von mir berechnet, weil ein Teil des eingespritzten Kupfers wohl auch bei der Kupfereiweissbildung an Ort und Stelle festgehalten worden war.

Bei den Resorptionsversuchen wurden den Versuchstieren pro Dosis bis zu 21 mg Kupfer als Kupferlezthinverbindung eingerieben, die wie aus den Analysen hervorgeht, auch vollständig aufgenommen werden. Auf diese Weise wurden dem Versuchstier Nr. 1 innerhalb von neun Tagen 78 mg Kupfer einverleibt und von dieser Menge war nach dem Tod des Tieres noch fast $^2/_3$ in den Organen zurückge-



blieben. Es scheint somit der Körper nur durch das gleichzeitig in den Blutstrom eingeführte und die Kupferhämolbildung veranlassende Kupfer geschädigt zu werden, nicht aber durch Kupferdepots, die langsam in das Blut übergehen.

Aus den Analysen geht ferner hervor, dass die Leber der Ort ist, wo die grössten Kupfermengen zur Ablagerung kommen, in der Lunge gesunder Meerschweinchen finden sich nur ganz geringe Mengen, Nr. 1, 4, 5, ebenso in der Milz und am wenigsten in den Nieren. Von Bedeutung ist es, dass der Kupfergehalt der Lunge grösser ist bei Tieren, die an ausgesprochener Lungentuberkulose erkrankt sind, Nr. 2, 3. Diese Beobachtung bestätigt einen Befund, den ich früher bereits erwähnt habe. Ich fand, dass in den tuberkulösen Herden von mit Kupfer behandelten Meerschweinchen, Kupfersalze auf mikrochemischem Wege nachgewiesen werden konnten, während eine ähnliche Reaktion in den gesunden Lungenteilen nicht eintrat. Auch der folgende Versuch spricht für eine besondere Kupferaffinität des tuberkulösen Gewebes. Ich verbrachte die schwer tuberkulöse Lunge eines Meerschweinchens in eine Kupferlezithinlösung mit einem Kupfergehalt von 1:100000 (Taf. XV). Nachdem das Organ 24 Stunden bei 37° im Thermostaten gestanden hatte, waren die auf der Oberfläche der Lunge gelegenen Tuberkel grünlich verfärbt (Fig. 1), während die Kupferlezithinemulsion selbst ihre anfangs grünliche Farbe verloren hatte. Ich wechselte die Lösung und liess das Präparat weitere 24 Stunden im Brutschrank stehen, mit dem gleichen Ergebnis, dass die tuberkulösen Herde noch intensiver grün und die Flüssigkeit wieder entfärbt war. Ein Schnitt durch die Lunge zeigte, dass auch die tieferen Herde grünliche Farbe angenommen hatten (Fig. 3). Das die erkrankten Herde umgebende gesunde Gewebe war dunkelbraun, es hatte sich somit hier das Kupfer mit dem Blutfarbstoff zu Kupferhämol verbunden (Fig. 2 u. 4). Die grünliche Färbung der tuberkulösen Herde war durch eine Unmenge kleiner grüner sphärischer Kristalle bedingt, die das tuberkulöse Gewebe auch in den tieferen Schichten durchsetzten (Fig. 5). Der positive Ausfall der Kupferreaktion zeigte, dass es sich hier um Kupfersalze handelte, die in den erkrankten Teilen abgelagert waren. Im gesunden Gewebe fehlten diese Einlagerungen. Ähnliches wird beobachtet, wenn tuberkulös erkrankte Haut des Menschen mit Kupferlezithinsalbe behandelt wird. Die Salbe haftet, wie die Beobachter übereinstimmend berichten, fester an den kranken Stellen als an den gesunden, sie wird von den tuberkulösen Herden förmlich eingesogen. Es ist demnach der Chemismus der tuberkulösen Herde, vielleicht die sich dort abspielenden nekrobiotischen Vorgänge, der Kupferspeicherung und Ablagerung entschieden

günstig, so dass geradezu von einer spezifischen Verwandtschaft des tuberkulösen Gewebes zum Kupfer gesprochen werden kann. Auch in dem Sputum Lungentuberkulöser, das mir von Herrn Dr. Marquardt, Direktor der Lungenheilstätte in Beelitz, zur Untersuchung zugegangen ist und das von Patienten stammte, die eine längere Kupferschmierkur mit Kupferlezithinsalbe durchgemacht und auch Kupfer innerlich bekommen hatten, konnte ich durch die Flammenreaktion deutlich Kupfer nachweisen. Die chemische Analyse hat diesen Befund bestätigt. Es hatte also auch hier ein Transport des Kupfers in das tuberkulös erkrankte Organ, die Lunge, stattgefunden. Der Nachweis von Kupferspuren in der Lunge gelang ferner bei einem wenige Tage vor seinem Tode per os mit Kupfer behandelten Patienten, von dem ich ein Organstück zur Analyse erhalten hatte. Auch in den abgestossenen und ausgehusteten Echinokokkusblasen eines mit Kupfer perkutan und per os behandelten Patienten, die mir Herr Dr. Marquardt in liebenswürdigster Weise zur Analyse überlassen hatte, konnte ich durch die Flammreaktion sehr deutlich Kupferspuren nachweisen. Die quantitative Analyse ergab eine Kupferkonzentration in den Membranen von etwa 1 : 1000.

Auf Grund der mitgeteilten Tatsachen lässt sich zusammenfassend sagen:

1. Es ist möglich durch Einreiben von Kupfersalben in die Haut des Meerschweinchens diesem Kupfer zuzuführen, das auf dem Blutwege in die Organe gelangt und dort abgelagert wird.

2. Von den verschiedenen geprüften Kupfersalben werden die Kupferlezithinsalben besser ausgenutzt — resorbiert und gespeichert — als die Kupferfettsalben. Die vollkommenste Ausnützung erfährt die Zimtkupferlezithinsalbe, das Lecutyl[1]).

3. Durch Einreiben von Kupferlezithinsalbe (Lecutyl) lassen sich in den Organen des Meerschweinchens, ohne dass Vergiftungserscheinungen auftreten, Kupferdepots schaffen, die ein Vielfaches der letalen Dosis betragen können (tödliche Dosis bei subkutaner Einverleibung 14—20 mg). Bei längerer perkutaner Kupferbehandlung bleiben in den Organen der Meerschweinchen durchschnittlich 7 mg Kupfer gespeichert.

---

[1]) Auch Harry J. Corper hebt in seiner Arbeit „The therapeutic value of copper and its Distribution in the tuberculous organism“ hervor, dass nur ein geringer Prozentsatz der von ihm verwendeten ölsaueren Kupfer-Lanolinsalbe beim Meerschweinchen von der Haut aus resorbiert worden ist (Journal of Infections diseases Vol. 15, 1914, p. 521).

4. Die Hauptablagerungsstelle des perkutan zugeführten Kupfers ist die Leber. An zweiter Stelle tritt der Darm, an dritter die Lunge, Milz und Nieren pflegen kein Kupfer oder nur Spuren zu enthalten.

5. Die tuberkulöse und die pneumonische Lunge nimmt mehr Kupfer auf als die gesunde.

6. Das tuberkulöse Gewebe kann beim Meerschweinchen und auch beim Menschen als besonders kupferaffin bezeichnet werden.

2. Die Heilwirkung des perkutan zugeführten Kupfers bei miliarer Tuberkulose.

Eine weitere Frage war, ob das perkutan einverleibte Kupfer auf den tuberkulösen Prozess dieselbe günstige Wirkung auszuüben vermag, wie das subkutan, intermuskulär oder intravenös zugeführte Metallsalz. Die Erfahrungen, die Dr. Strauss an Lupuskranken machte, sprachen für eine solche Möglichkeit. Es zeigte sich, dass die lupösen Herde durch Einreibungen mit Kupferlezithinsalbe oder durch Salbenverbände sehr viel schneller zur Reaktion und Abheilung kamen, als wenn Kupfer in die Haut oder Muskulatur eingespritzt wurde. Die die Krankheitsherde umspülenden Säfte führen eben bei der perkutanen Anwendung des Mittels die resorbierten Kupfermengen unmittelbar an den Ort ihrer Bestimmung und in erheblicher Konzentration, während die an sich schon viel kleineren unter die Haut des Rückens, oder in die Glutäen injizierten Quantitäten von dem Säftestrom aufgenommen, nur in minimalster Verdünnung in die kranken Gewebe gelangen.

Wenn wir davon ausgehen, dass das Kupfer abtötend auf die Tuberkelbazillen einwirkt, und dass die Kupferlezithinsalben von der Haut leicht resorbiert werden, so war eine günstige Beeinflussung an der Peripherie gelegener tuberkulöser Herde, wie sie beim Lupus gegeben sind, durch perkutane Behandlung zu erwarten, unentschieden blieb aber, ob die perkutane Behandlung auch bei Lungentuberkulose und überhaupt bei tuberkulösen Erkrankungen von Organen wirksam ist, die von der Peripherie abliegen.

Eine im Monat Juli 1912 begonnene Versuchsserie mit tuberkulös infizierten Meerschweinchen sollte über diesen Punkt Klarheit verschaffen.

Dieser Versuch hat nun unzweideutig ergeben, dass auch die perkutane Kupferbehandlung den Verlauf der Impftuberkulose beim Meerschwein in ausgesprochen günstiger Weise beeinflusst. Dieser Einfluss macht sich, wie aus den hier folgenden Ausführungen zu entnehmen ist, in einer zum Teil sehr bedeutenden Lebensverlängerung, in einem bis kurz vor dem Tod bestehenden glänzenden Ernährungs-

zustand, in späterem Ausbruch des Fiebers, oder in gänzlichem Fehlen desselben, kurz in einem sehr langen und erfolgreichen Widerstand gegen das Fortschreiten der Erkrankung geltend. Auch die Heilungsvorgänge in den tuberkulös erkrankten Organen verlaufen in gleicher Weise wie bei subkutaner Behandlung mit Kupferchlorid.

Im einzelnen gestaltete sich der Versuch in folgender Weise: Die zu dem Experiment bestimmten Tiere wurden mit einem mir von Exzellenz Ehrlich überlassenen höchst virulenten und therapeutisch sehr schwer zu beeinflussenden Tuberkelbazillenstamm des Typus humanus infiziert. Jedem Tier wurde am 20. Juli 1912 $^1/_{50}$ mg der in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Bakterien auf der rechten Bauchseite unter die Haut gespritzt. Schon nach drei Tagen — in den früheren Versuchen nach etwa 10 Tagen — war bei einzelnen Tieren eine deutliche Schwellung an der Impfstelle zu sehen. Nach 7 Tagen waren bei der Mehrzahl der Tiere die Inguinaldrüssen auf beiden Seiten vergrössert und nach 10 Tagen zeigte ein getötetes Tier vergrösserte Milz und zarte Tuberkelknötchen auf der Milzoberfläche und auf der rechten Lungenspitze. Im mikroskopischen Präparat liessen sich in allen Organen freiliegende, vereinzelt auch in Zellen eingeschlossene Tuberkelbazillen nachweisen.

Ich hatte ursprünglich die Absicht, wie in früheren Versuchen, erst nach drei Wochen mit der Kupferbehandlung zu beginnen; nachdem ich aber gesehen hatte, dass bereits nach 10 Tagen der Organismus von Krankheitserregern überschwemmt war und auch schon morphologische Veränderungen eingetreten waren, so entschloss ich mich mit der Behandlung sofort zu beginnen, um den Erfolg des Versuches nicht in Frage zu stellen.

Die infizierten Tiere wurden in 6 Gruppen getrennt, und zwar so, dass die kräftigen und schwächlichen Tiere möglichst gleichmässig verteilt waren. Jede Gruppe bestand ursprünglich aus 6 Tieren, da aber verschiedene Meerschweinchen wegen Seuchenverdachtes ausgeschaltet werden mussten, so war, als ich mit der Behandlung begann, die Zusammensetzung die folgende:

1. Gruppe: 6 Tiere — Kontrollen.
2. Gruppe: 5 Tiere — Zimtkupferlezithinsalbe, perkutan (Lecutyl) $= U_3$.
3. Gruppe: 6 Tiere — Zimtkupferlezithinsalbe, perkutan gleichzeitig subkutan Jodmethylenblau.
4. Gruppe: 5 Tiere — Kupferchloridlezithinsalbe, perkutan $= U_4$.

5. Gruppe: 4 Tiere — Kupferchloridlezithinsalbe, perkutan gleichzeitig subkutan Jodmethylenblau.

6. Gruppe: 6 Tiere — Einspritzungen mit dimethylamidoessigsauerm Kupfer = „H“ subkutan.

Begonnen wurde mit der Behandlung am 31. Juli bzw. am 1. August. Wie aus den Temperaturkurven (Taf. XVI—XXII) zu ersehen ist, trat sowohl nach den Einreibungen mit den Kupfersalben, wie auch nach den Einspritzungen des dimethylamidoessigsauern Kupfers, besonders in den ersten Wochen der Behandlung, Temperaturerhöhung auf, die bei den Einreibungen mit Kupferchloridlezithinsalbe bis zu einem Grad betrug (Taf. XX). Die durch Einreibungen mit der Zimtkupferlezithinsalbe, dem Lecutyl, erreichten Temperatursteigerungen waren weniger hoch, im Maximum $^{8}/_{10}$ Grad (Taf. XVIII). Die höchsten Temperaturen hatten die subkutanen Einspritzungen mit dimethylamidoessigsauerm Kupfer zur Folge, sie betrugen bis $1^{3}/_{10}$ Grad (Taf. XXII). Die Einwirkung auf die Körpertemperatur war bei den Salbeneinreibungen weniger gross, wenn die Tiere gleichzeitig mit Jodmethylenblau subkutan behandelt wurden (Taf. XIX u. XXI). Das bei der Behandlung auftretende Fieber setzte in der Regel 6 Stunden nach der Behandlung ein und war nach 24 Stunden wieder am Abklingen.

In den ersten drei Wochen wurden die nur mit Salbe behandelten Tiere 6 mal, die gleichzeitig mit Methylenblau gespritzten Meerschweinchen 4 mal mit Kupfersalbe eingerieben. Die Kupferdosis betrug bei jeder Einreibung 9 mg Kupfer = 0,2 g Salbe. Die gleichzeitig mit Jodmethylenblau behandelten Tiere erhielten in derselben Zeit 5 Einspritzungen mit der Farbstofflösung, jede Einspritzung enthielt 0,4 mg Jodmethylenblau. Die Salbeneinreibungen wurden am Bauch vorgenommen, die Haare wurden möglichst kurz abgeschnitten und die Stelle bei jeder Einreibung gewechselt, um die Haut nicht zu sehr anzugreifen; trotzdem wurde bei einigen besonders empfindlichen Individuen nach einiger Zeit Springen der Haut und Schorfbildung beobachtet.

Die subkutanen Einspritzungen mit der Kupferlösung, hatten, wie es auch früher bei den Kupferchlorideinspritzungen beobachtet worden ist, Nekrotisierung der Haut an der Einspritzungsstelle und an deren unmittelbaren Umgebung zur Folge. Es machte mir den Eindruck, dass diese durch das dimethylamidoessigsaure Kupfer erzeugten Nekrosen weniger schnell abheilten als die durch Kupferchlorid hervorgerufenen Läsionen. Aus diesem Grund war es mir auch nicht möglich, so häufig zu spritzen, wie ich es früher mit dem Kupferchlorid gemacht habe, und wie es für die Heilung der Tuberkulose wünschenswert gewesen wäre. Die Tiere erhielten nur 5 Einspritzungen mit einer Gesamtkupfermenge von 5 mg.



Da infolge der wiederholt ausgelösten beträchtlichen Temperatursteigerungen bei der perkutanen Kupferbehandlung das Befinden der Tiere zu leiden schien, so liess ich nach drei Wochen eine Pause in der Behandlung eintreten. Die Temperatur der meisten behandelten Meerschweinchen wurde in dieser Zeit normal und gleichzeitig stieg ihr Körpergewicht in auffälliger Weise an. Nach der 12 tägigen Pause behandelte ich weniger oft, da ich die Tiere durch zu häufig wiederkehrende Temperaturreaktionen zu schädigen fürchtete. Ich setzte mit den Einreibungen immer dann ein, wenn die Körpertemperatur spontan sich zu fieberhafter Höhe zu erheben drohte, oder wenn in der Verheilung der tuberkulösen Abszesse, die sich an der Infektionsstelle gebildet hatten, ein Stillstand eingetreten war.

Bis gegen Ende Oktober gelang es bei den perkutan behandelten Tieren durch eine einmalige, oder auch durch mehrere kurz aufeinander folgenden Einreibungen mit kleineren Kupfermengen, die Körpertemperatur wieder normal zu gestalten. Von Ende Oktober an, d. h. mit dem Augenblick, wo sich im Stall interkurrente Erkrankungen, auch unter den Zuchttieren geltend machten, schienen die Einreibungen zu versagen, und ich kombinierte nun die perkutane Salbenbehandlung mit subkutanen Einspritzungen von Jodmethylenblau, die auf die Temperatur und das Wohlbefinden der von Anfang an so behandelten Meerschweinchen immer noch einen sehr guten Einfluss ausübten.

Was nun den Erfolg der Behandlung bei den verschiedenen Gruppen betrifft, so war derselbe kurz zusammengefasst der folgende:

1. Sämtliche Gruppen der behandelten Tiere erzielten gegenüber den Kontrollen eine zum Teil sehr beträchtliche durchschnittliche Lebensverlängerung (Taf. XXIII).

Gruppe	Durchschnittl. Lebensdauer	Maximale Lebensdauer	Minimale Lebensdauer
1. Kontrollen	13 Wochen	22	7
2. U 3	17 „	20	14
3. U 3 Imbl.	16 „	19	13
4. U 4	17 „	21	12
5. U 4 Imbl.	26 „	36	17
6. H	21 „	21	17

2. Sämtliche Gruppen der behandelten Tiere zeigten gegenüber den Kontrollen sehr viel bessere Gewichtszunahmen (Taf. XXIV):



Gruppe	Anfangsgewicht Durchschnitt	Durchschnitt	Anfangsgewicht Maximum	Zunahmemaximum
1	440 g	94 g	475 g	223 g
2	432 g	256 g	380 g	365 g
3	406 g	171 g	392 g	231 g
4	420 g	206 g	457 g	310 g
5	401 g	301 g	352 g	426 g
6	420 g	235 g	410 g	302 g

Der Gewichtsabfall trat bei den behandelten Tieren durchschnittlich um 6 Wochen später ein als bei den Kontrollen, bei den einzelnen Gruppen:

Gruppe	Gewichtsabnahme beginnt	Abnahme Durchschnitt	Zunahme Durchschnitt	Verhältnis
1. Kontrollen	7 Wochen n. Infektion	63	94	2 : 3
2. ,,	12 ,, ,, ,,	106	256	2 : 5
3. ,,	11 ,, ,, ,,	86	171	1 : 2
4. ,,	12 ,, ,, ,,	101	206	1 : 2
5. ,,	13 ,, ,, ,,	138	301	1 : 2
6. ,,	12 ,, ,, ,,	93	235	2 : 5

Der Gewichtsverlust betrug bei den behandelten Tieren teils nur die Hälfte oder $^2/_5$, bei den Kontrollen $^2/_3$ des anfänglichen Gewichtszuwachses.

3. Auch in der Temperaturkurve kam bei allen behandelten Gruppen der Einfluss der Behandlung deutlich zum Ausdruck. Das am Schluss der tuberkulösen Erkrankung auftretende kontinuierliche Fieber fehlte bei den behandelten Tieren entweder ganz, oder es setzte sehr viel später ein als bei den Kontrollen (Taf. XVII—XXII).

Dass bei den behandelten Tieren infolge der Behandlung am Anfange des Versuches bereits Fieber beobachtet wurde, habe ich schon erwähnt. Dieses Behandlungsfieber verlor sich früher oder später nach zeitweiligem Aussetzen der Behandlung.

Es fieberten:

Gruppe	Durchschnittlich	Fieberdauer
1. Kontrollen	nach 5 Wochen	8 Wochen
2. ,,	,, 11 ,,	6 ,,
3. ,,	,, 11 ,,	5 ,,
4. ,,	,, 13 ,,	4 ,,
5. ,,	,, 19 ,,	5 ,,
6. ,,	,, 14 ,,	7 ,,



Bei einem Teil der behandelten Tiere kamen die tuberkulösen Abszesse an der Impfstelle zur Verheilung, bei den Kontrolltieren wurde dies in keinem Fall beobachtet. Bei zwei von den behandelten Tieren wurden Rezidive beobachtet — grosser Abszess über dem Sternum und kleine zerstreute Abszesse auf der Bauchhaut. Als diese bei Salbenbehandlung nicht verheilten, behandelte ich mit täglichen Einpinselungen von Zimt-Kupferlezithin-Lebertran (= Lekutyllebertran) mit einem viel geringeren Cu-Gehalt 1 : 1000. Es trat hierauf nach 14 Tagen glatte Vernarbung ein.

Gruppe:	von	verheilt
1	6	0
2	5	2
3	6	0 bei 3 Tieren fast verheilt
4	5	2
5	4	2
6	6	4

5. Die Behandlung hatte einen ausgesprochenen Einfluss auf die Bildung von Bindegewebe in den tuberkulösen Herden und deren Umgebung (Taf. C, Fig. 3). Die tuberkulösen Drüsen zeigten diese Reaktion in ausgesprochenem Mass, sie schwollen mehr an als bei den Kontrollen und bildeten harte zum grossen Teil durch und durch (in späteren Stadien der Behandlung) sklerotisierte Massen. Auch in den innern Organen waren die tuberkulösen Herde bei den behandelten Tieren durch Bindegewebskapseln oft so stark gegen das gesunde Gewebe abgesetzt, dass sie sich wie harte Glasperlen von der Oberfläche abhoben und leicht ausgeschält werden konnten (Taf. XXV).

6. Die tuberkulösen Herde waren in den Organen der behandelten Tiere weniger disseminiert als bei den Kontrollen (Taf. XXV, Fig. 2 u. 4). Bei den Kontrollen waren auch stets alle Organe gleichmässig ergriffen, während bei den behandelten Tieren Leber und Milz die hauptsächlichsten Veränderungen zeigten, die Lunge vereinzelt stehende grössere Herde erkennen liess und die Nieren ganz von der Krankheit verschont blieben. Bei den Kontrolltieren waren in diesem Versuch in den Nieren schon makroskopisch Tuberkel zu erkennen. Die Nieren sind, wie auch Koch hervorhebt, beim Meerschwein verhältnismässig selten der Sitz der tuberkulösen Erkrankung, und in diesem Organ dürfte sich dann auch der Erfolg der Behandlung am leichtesten bemerkbar machen. In verschiedenen





früheren Versuchen, wo weniger virulente Tuberkelbazillenstämme zur Infektion gedient hatten, waren auch bei den Kontrollen die Nieren nur in ganz vereinzelten Fällen erkrankt.

7. Die Wirkung der Behandlung zeigt sich auch darin, dass die später gestorbenen Tiere, also die am längsten behandelten, die weniger ausgedehnten tuberkulösen Veränderungen zeigten. Bei den Kontrollen waren umgekehrt die zuletzt eingegangenen Tiere am meisten verändert (Taf. XXV, Fig. 3 u. 4).

8. Bei den Kontrollen waren nach dem Tode in den tuberkulösen Herden zum Teil noch zahlreiche wohlerhaltene Tuberkelbazillen nachzuweisen, dementsprechend waren auch neben den älteren, meist nekrotisch veränderten immer noch frische Herde sichtbar. Bei den behandelten Tieren war der Bazillenbefund in vielen Fällen negativ, oder es fanden sich im Innern der bindegewebig abgekapselten Herde mehr oder wenig veränderte, zum Teil in braune Körnchenreihen verwandelte tuberkelbazillenähnliche Gebilde. Unveränderte, charakteristisch färbbare Stäbchen waren hier ein ganz seltener Befund.

Wenn wir die im vorhergehenden besprochenen Einzelheiten zu einem Bilde zusammenfassen, so lässt sich sagen, dass bei allen der Kupferbehandlung unterworfenen Gruppen die klinischen Symptome der Krankheit sehr viel später hervorgetreten sind, als bei den Kontrolltieren. Dieser durch die Behandlung eingetretene Krankheitsstillstand kommt in Taf. XXV, Fig. 1 u. 2 zum Ausdruck. 1a—1c stellt die Lunge, Leber und Milz der nach 6 Wochen eingegangenen Kontrolle dar, 2a—2c die Organe von einem am gleichen Tag getöteten Tiere, 2a—2c wurde mit Lecutyl perkutan behandelt. Die Kontrollen machten bereits nach 5 Wochen auch durch ihr struppiges Aussehen den Eindruck von kranken Tieren. Die behandelten Tiere hatten sich zu dieser Zeit von den Nachwehen der zuerst sehr intensiven Behandlung erholt und boten mit ihrem glatten Fell und munteren Wesen das Bild der Gesundheit. Nur der bei der Mehrzahl noch nicht verheilte Einstichabszess und die vielfach noch harten geschwollenen Inguinaldrüsen zeigten an, dass die Infektion noch nicht überwunden war.

Auch im Oktober, als die ersten Kontrollen bereits an Miliartuberkulose zugrunde gegangen waren, also 10 Wochen nach der Infektion, machten die behandelten Meerschweinchen noch einen so guten Eindruck, dass ich auf Grund meiner bei früheren Versuchen gemachten Erfahrungen mit Bestimmtheit darauf rechnete, zum mindestens die Hälfte der Tiere durchzubringen. In den früheren Versuchen hatte sich gezeigt, dass der Verlauf der ersten 8 Wochen



massgebend für Heilung oder Nicht-Heilung waren. Die Tiere, bei denen in dieser Zeit Heilung der Einstichabszesse eingetreten, die Gewichtszunahmen gut und die Temperatur normal und gleichmässig geworden war, hatten keinen schwereren Rückfall mehr zu befürchten, selbst wenn sich Seuchenerkrankungen einstellten, denen sie häufig zum Opfer fielen.

In diesem Versuch hat das Einsetzen von interkurrenten Erkrankungen auch noch 10 Wochen nach der Infektion und sogar noch nach 30 Wochen die tuberkulöse Erkrankung wieder zum Aufflackern gebracht. Ich habe die beiden Meerschweinchen am 30. Januar 1913, am Tag, an dem ich in das neue Institut übersiedelte, photographieren lassen (Fig. 1), weil ich fürchtete, dass sie bei dem

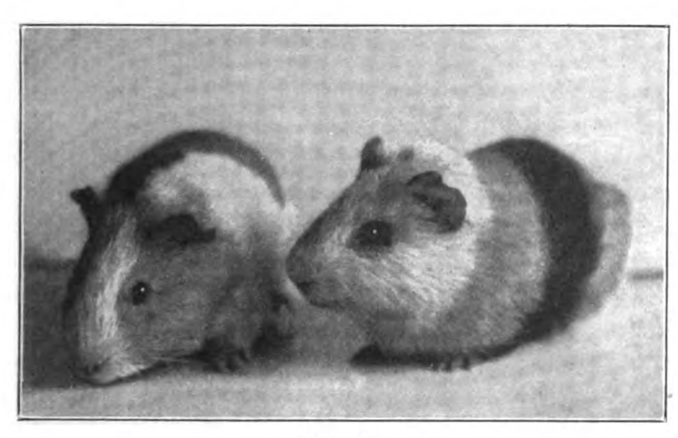


Fig. 1.
Behandelt: U_4 + Jmbl. Aufnahme vom 30. Januar 1913, $6^1/_2$ Monate nach Infektion.

damals herrschenden kalten und feuchten Wetter und in dem noch nicht ausgetrockneten Stall Schaden nehmen könnten. Bei einem der beiden Tiere brach auch die Diplokokkenseuche unmittelbar nach dem Umzug, beim andern etwas später aus. Tiere, die, wie die Bilder zeigen, vorher noch völlig normal und gesund gewesen waren, bei denen die Palpation der Organe weder vergrösserte Leber noch Milz ergeben hatte, hockten plötzlich zusammengekauert mit gesträubten Haaren da, verloren die Fresslust, zeigten höhere Temperaturen und verloren an Gewicht. Das Fieber konnte weder durch Kupfer noch durch Methylenblau auf die Dauer beeinflusst werden. Dieser Umschwung setzte bei den meisten mit dem Übergang in die kalte und feuchte Jahreszeit — Ende Oktober — ein und gleichzeitig machten sich auch, wie erwähnt, bei den Zuchttieren Diplokokkenerkrankungen

geltend, die zum Verlust einer Anzahl der trächtigen Weibchen und jüngerer Tiere führten.

Bei einigen der behandelten Tiere begann die Erkrankung mit heftigen Durchfällen, die nach einigen Tagen aufhörten, in der Mehrzahl der Fälle konnte indessen als erstes Symptom der Erkrankung nur ein mehr oder weniger starker, mit Husten verbundener Schnupfen bemerkt werden. Im Nasensekret fanden sich Diplokokken. Die erkrankten Tiere schienen sich zeitweise zu erholen, die Besserung war aber nicht anhaltend und die bald nachweisbare Vergrösserung der Milz und die Bildung neuer kleiner Abszesse in der Umgebung der Infektionsstelle zeigten an, dass auch die tuberkulöse Erkrankung wieder zum Ausbruch gekommen war. Die Tiere gingen nach 3—5 Wochen zugrunde. Während bei den Kontrolltieren die tuberkulöse Infektion schon sehr früh Krankheitserscheinungen auslöste und den Organismus der Tiere langsam aufzehrte, setzte die Krankheit bei den behandelten Tieren ganz akut ein, zu einer Zeit, wo die Gefahren eines Rückfalles schon überwunden zu sein schienen. Die Kontrollen fristeten ihr Dasein noch wochenlang, bis zum Skelett abgemagert, mit von Aszites geschwollenem Bauch, vergrösserter Milz, geschwollener und harter Leber, meist auch erblindet; die behandelten Tiere starben nach verhältnismässig kurzem Kranksein, bei gutem Ernährungszustand und mit weniger ausgebreiteten tuberkulösen Veränderungen, dabei aber mit entzündlichen Affektionen des Darmes oder der Lunge.

Es ist mir auch schon in den früheren Versuchen aufgefallen, dass die behandelten Tiere mehr zu Seuchenerkrankungen neigen als die Kontrollen. Vielleicht hemmt das ungestörte Wachstum des Tuberkelbazillus die Vermehrung der Seuchenerreger, vielleicht sind aber auch nur die behandelten Tiere, weil sie öfter angefasst werden, der Infektion mehr ausgesetzt als die Kontrollen. Kurz wiederholt waren die Resultate dieser Versuchsreihe darin mit denen früherer Versuche wo ich das Kupfer subkutan gegeben hatte [1]) übereinstimmend, dass auch trotz der Infektion mit dem virulenteren Stamm eine günstige Beeinflussung des Verlaufs der Impftuberkulose durch die perkutane Behandlung mit Kupferlezithinsalbe nicht zu verkennen war. Die Behandlung hatte beträchtliche Lebensverlängerung, günstige Beeinflussung des Körpergewichts und der Körpertemperatur zur Folge, brachte die tuberkulöse Infektion zum zeitweiligen Stehen und löste Heilungsvorgänge aus. Die Behandlung genügte indessen, in

[1]) Die ausführliche Veröffentlichung dieser Versuche und deren Fortsetzung werden hier folgen.

diesem Fall, bei der Infektion mit dem sehr virulenten Stamm nicht, um die Tuberkelbazillen gänzlich abzutöten und Rückfälle zu verhindern; darin erscheint sie der subkutanen Behandlung mit Kupferchlorid nachzustehen, bei der in früheren und späteren Versuchen auch dieses erreicht worden ist. Als ein absolutes Mass für die Überlegenheit der subkutanen Kupferchloridbehandlung kann indessen dieser Versuch deshalb nicht gelten, weil mit einem sehr viel virulenteren Stamm infiziert worden war, als es bei den früheren Versuchen geschehen ist, wo ich mit Kupferchlorideinspritzungen behandelt habe. Dasselbe gilt auch für den Vergleich der Kupferchloridwirkung mit der des Dimethylglykokollkupfers. Die wenigen Einspritzungen, die mit diesem Präparat gemacht werden konnten, haben die Krankheit entschieden günstig beeinflusst: Heilung der Einstichabszesse, Temperatur, Gewichtszunahme und gleichmässige Lebensverlängerung. In der von mir gebrauchten Konzentration 1%—1,2% verursachte es indessen, beim Meerschwein subkutan verwendet, unangenehmere Reizerscheinungen als das Kupferchlorid, die an der Einspritzungsstelle entstandenen Nekrosen heilten schwerer als die durch gleiche und grössere Dosen von Kupferchlorid hervorgerufenen. Bei der intramuskulären Anwendung des Mittels beim Menschen sind die unerwünschten Nebenerscheinungen des dimethylamidoessigsauern Kupfers merkwürdigerweise geringer als die des Kupferchlorids.

Wenn wir zum Schluss dieser Ausführungen die Heilwirkung der perkutan verwendeten Kupfersalben und ihrer Kombination mit subkutaner Behandlung durch Jodmethylenblau vergleichen, so ergibt sich, dass die Zimtkupferlezithinsalbe, allein angewendet, günstigere Resultate zeigt als die Kupferchloridlezithinsalbe. Beide Salben wurden in gleichen Mengen verwendet, die Kupferchloridsalbe löste aber stärkere physiologische Reaktionen aus: Temperatursteigerung, Haarausfall und Entzündung der Haut, wenn der Platz nicht gewechselt wurde, Gewichtsabnahme nach zu intensiver Behandlung. Es macht den Eindruck, dass hier mit der Dosierung, jedenfalls am Anfang, zu hoch gegangen worden ist. Bei der gleichen Dosierung der Zimtkupferverbindung machten sich die schädigenden Einflüsse weniger bemerkbar. In hohem Masse interessant und bemerkenswert ist die ausgezeichnete Wirkung der Kombination von perkutaner Behandlung mit Kupferchloridlezithinsalbe und subkutaner Anwendung von Jodmethylenblau. Die so behandelten Tiere überlebten die Infektion im Durchschnitt um $^1/_2$ Jahr, 50% (von 4 Tieren 2) um $^3/_4$ Jahre. Bei beiden Tieren kam der Einstichabszess zur Verheilung, und Gewichtskurve und Temperaturen waren bei einem fast, beim andern bis zum Tod wie bei völlig gesunden Tieren.



Ganz entgegengesetzten Erfolg hatten dagegen die Kombination der Jodmethylenblaubehandlung mit Einreibungen von Zimtkupferlezithinsalbe. Die so behandelte Serie ergab nach jeder Richtung hin die schlechtesten Resultate, wenn auch im Vergleich zu den Kontrollen immer noch von einer günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufes gesprochen werden kann. Die Einstichabszesse verheilten bei dieser Gruppe nicht oder nur ganz oberflächlich, die durchschnittliche Lebensdauer war kürzer als bei allen übrigen behandelten Tieren und die Gewichtskurve deutete auf weniger gute Beeinflussung des Stoffwechsels. Auch die Ergebnisse der Forschungen Selleis („Die Wirkung der Farbstoffe in Verbindung mit Giften und Arzneimitteln". Biochem. Zeitschrift Bd. 49, H. 6) zeigen, dass die gleichzeitige Verabreichung von Methylenblau die Wirkung von Kupfersalzen in ausgesprochener Weise beeinflusst, und zwar die verschiedenen Kupfersalze in verschiedener Weise. Während die für den Organismus weniger giftigen Salze des Kupferkaliumtartarates und des essigsauern Kupfers bei gleichzeitiger Verabreichung des Farbstoffes an Toxizität gewinnen, wird das Kupferchlorid durch Methylenblau entgiftet. Möglicherweise ist die auffallend verschiedene Wirkung der kombinierten Behandlung mit Zimtkupferlezithin und Methylenblau bzw. Kupferchloridlezithin und dem Farbstoff auf eine ähnliche Beeinflussung der Toxizität zurückzuführen. Dass die Anwesenheit von Methylenblau in Kupferlösungen den Gehalt an freien Kupferionen vermindert, sehen wir aus dem in Tafel XXVI dargestellten Versuch. Die Farbenreaktion nach Zusatz von Ferrozyankalium wird in ähnlicher Weise abgeschwächt wie nach Zusatz von Tuberkulin, mit anderen Worten, es wird ein Teil des Kupfersalzes durch den Farbstoff gebunden.

Das Wesentliche an diesen Versuchen ist festgestellt zu haben, dass durch Einreiben von Kupfersalben in die äussere Haut, eine günstige Beeinflussung des Verlaufes der durch Impfung erzielten Miliartuberkulose beim Meerschwein erreicht werden kann. Es ist dies die Umkehrung der früheren Versuche, in denen eine Verheilung des tuberkulösen Impfabszesses durch subkutane Einspritzungen von Kupfersalzen an einer von der erkrankten abliegenden Körperstelle erzielt worden ist. Die äussere Tuberkulose ist also der inneren subkutanen, die innere Tuberkulose der äusseren perkutanen Behandlung zugänglich, weil eben in beiden Fällen das Blut sich mit dem die Heilwirkung ausübenden Stoff beläd und ihn an die Herde der Erkrankung bringt. Dieses Verhalten im Tierversuch ist der beste Beweis dafür, dass sich die Wirkungsweise des Kupfers bei der Tuberkulose prinzipiell nicht unterscheidet von der Wirkungsweise



des Salvarsans bei der Lues. Wir haben in beiden Fällen Substanzen, die nicht nur in dem Fall, wo sie unmittelbar in die Krankheitsherde eingeführt werden ihre chemotherapeutische Wirkung entfalten, sondern die auch dann ihre abtötende Wirkung auf die Krankheitserreger nicht verlieren, wenn sie in den Verbindungen an sie herantreten, in die sie während ihres Transportes auf dem Blutweg verwandelt werden. In ihrem quantitativen Effekt können die beiden Therapien nicht verglichen werden. Die Erfolge der Salvarsanbehandlung werden immer in kürzerer Zeit erfolgen und in die Augen fallender sein, weil es sich hier darum handelt einen Krankheitserreger von höherer Organisation und regerem Stoffwechsel, verglichen mit dem Tuberkelbazillus ein an sich viel empfindlicheres Lebewesen abzutöten. Entsprechend ihrer intensiveren Lebenstätigkeit, die schon in der aktiven Bewegung und in der Schnelligkeit der Vermehrung der zart gebauten Spirochäte zum Ausdruck kommt, ist ihr Verbrauch an Nährboden und damit an den dem Nährboden zugesetzten Giften in der Zeiteinheit eine viel grössere als bei dem trägen Tuberkelbazillus, der sich langsam vermehrt und in gefässlos gewordenen Herden umgeben von seinem Wachsmantel gegen die Einwirkung giftiger Substanzen wenigstens, so lange abgesperrt ist, bis das seinen Nährboden bildende Gewebe sich selbst mit den Stoffen, ein diesem Fall mit dem Kupfer beladen hat.



Tafelerklärung.

Fig. 1. Tuberkelbazillen auf Kupfer und Methylenblaunährböden 48 Stunden nach Überimpfung (Kupfer- und Methylenblaugehalt 1:100000). Nach Ziehl gefärbt. Winkel: Homog. Immers. Oc. 1.

Fig. 2—5. Veränderung der Tuberkelbazillen auf Kupfer und Methylenblaunährböden nach 4 Tagen. Winkel: Obj. 2. Oc. 1.

Fig. 3. Die Bakterien haben den Farbstoff aufgenommen, ein grosser Teil ist in eine bläuliche Masse aufgelöst. Winkel: Homog. Immers. Oc. 1.

Fig. 4. Dasselbe.

Fig. 5. Dasselbe nach Ziehl gefärbt.

Fig. 6. Tuberkelbazillen-Kolonie 8 Wochen auf kupferhaltigem Nährboden (dimethylglykokollsaures Kupfer. Kupfergehalt 1:15000).

Fig. 7—10. Veränderung der Tuberkelbazillen in einer auf kupfer-lezithinhaltigen Nährboden überimpften Kolonie nach 8 Wochen. Winkel: Homog. Immers. Oc. 1.

Fig. 7. In der Kolonie haben sich ungefärbte Tropfen gebildet, Bakterien sind nicht mehr zu erkennen.

Fig. 8. Dasselbe bei stärkerer Vergr. Winkel: Homog. Immers. Oc. 4.

Fig. 9. Dasselbe nach Zusatz von Ferrozyankalium. Die vorher grün gefärbten Tropfen und der Grund werden rot.

Fig. 10. Vereinzelte Tropfen, die Krystallbildungen von sphärischem Bau erkennen lassen.



Morphologische Veränderung der Tuberkelbazillen auf Kupfer-Methylenblaunährböden.

Fig. 5.

Fig. 3.

Fig. 2.

Fig. 4.

Fig. 9.

Fig. 1.

Fig. 7.

Fig. 6.

Fig. 10.

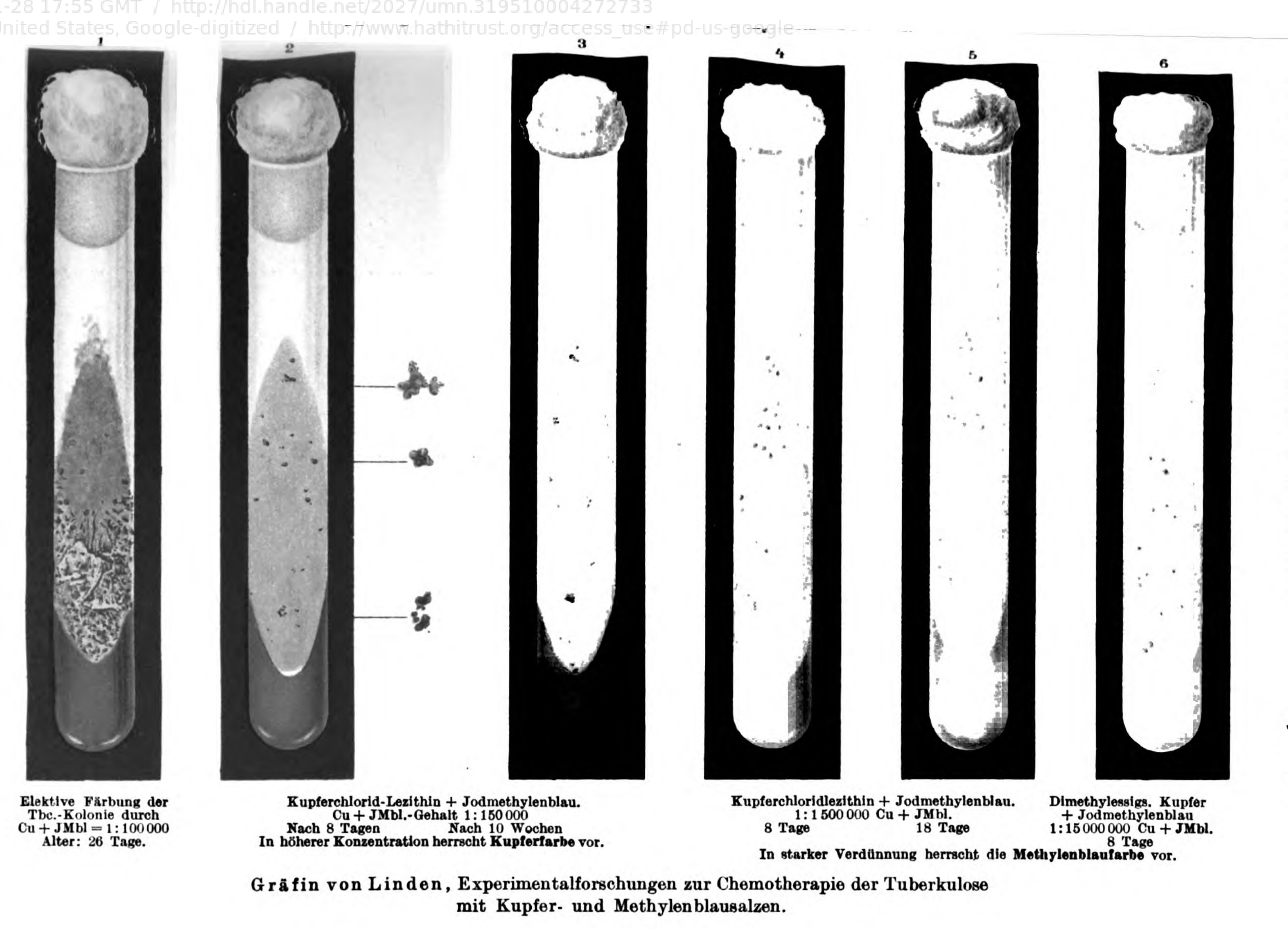
Fig. 8.

Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch. Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler. Würzburg.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.





Elektive Färbung der Tbc.-Kolonie durch Cu + JMbl = 1:100000 Alter: 26 Tage.

Kupferchlorid-Lezithin + Jodmethylenblau. Cu + JMbl.-Gehalt 1:150000 Nach 8 Tagen Nach 10 Wochen In höherer Konzentration herrscht **Kupferfarbe** vor.

Kupferchloridlezithin + Jodmethylenblau. 1:1500000 Cu + JMbl. 8 Tage 18 Tage

Dimethylessigs. Kupfer + Jodmethylenblau 1:15000000 Cu + JMbl. 8 Tage

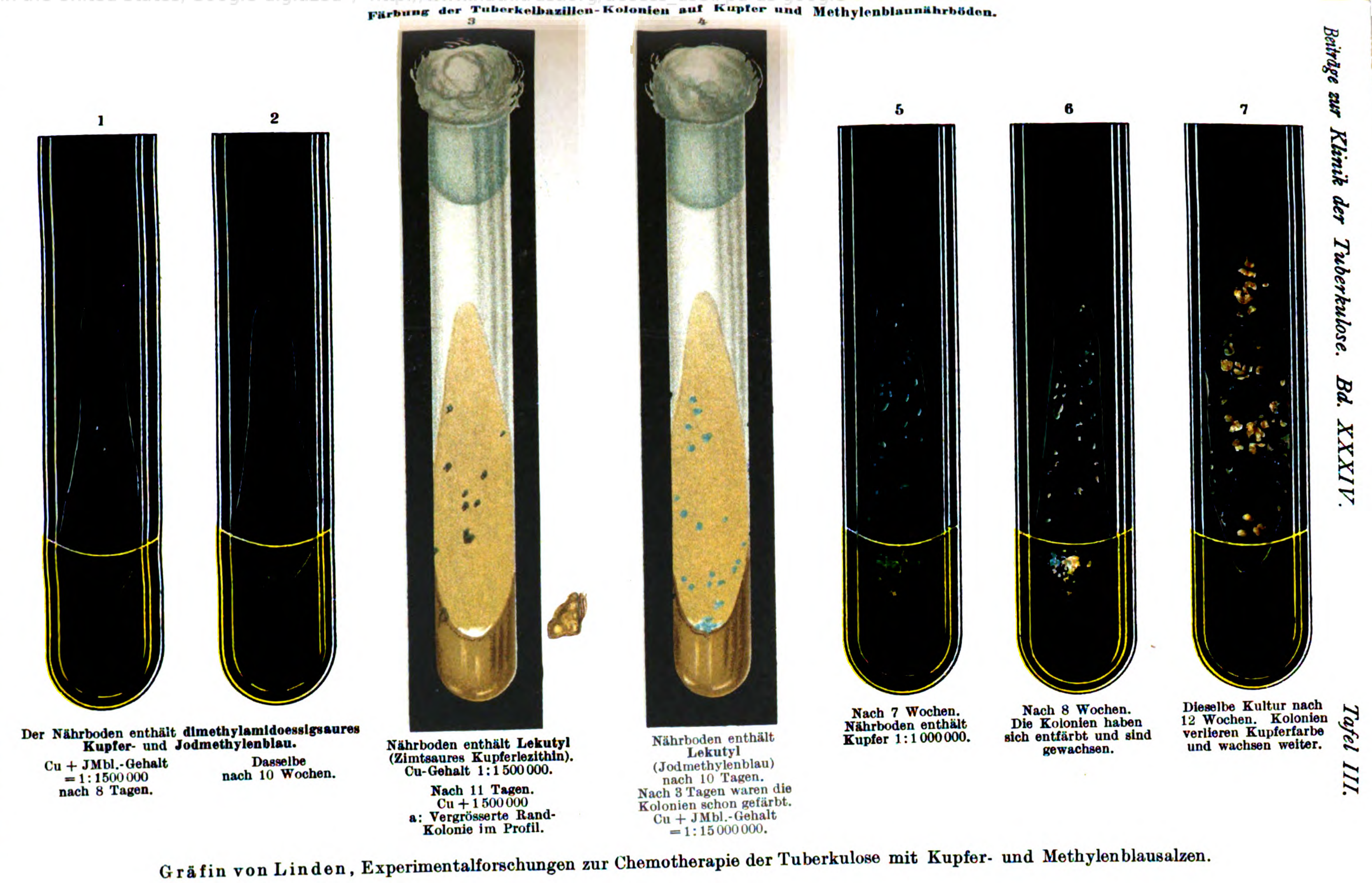
In starker Verdünnung herrscht die **Methylenblaufarbe** vor.

Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Färbung der Tuberkelbazillen-Kolonien auf Kupfer und Methylenblaunährböden.



1, 2: Der Nährboden enthält dimethylamidoessigsaures Kupfer- und Jodmethylenblau.

1: Cu + JMbl.-Gehalt = 1:1500000 nach 8 Tagen.

2: Dasselbe nach 10 Wochen.

3: Nährboden enthält Lekutyl (Zimtsaures Kupferlezithin). Cu-Gehalt 1:1500000. Nach 11 Tagen. Cu + 1500000 a: Vergrösserte Rand-Kolonie im Profil.

4: Nährboden enthält Lekutyl (Jodmethylenblau) nach 10 Tagen. Nach 3 Tagen waren die Kolonien schon gefärbt. Cu + JMbl.-Gehalt = 1:15000000.

5: Nach 7 Wochen. Nährboden enthält Kupfer 1:1000000.

6: Nach 8 Wochen. Die Kolonien haben sich entfärbt und sind gewachsen.

7: Dieselbe Kultur nach 12 Wochen. Kolonien verlieren Kupferfarbe und wachsen weiter.

Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

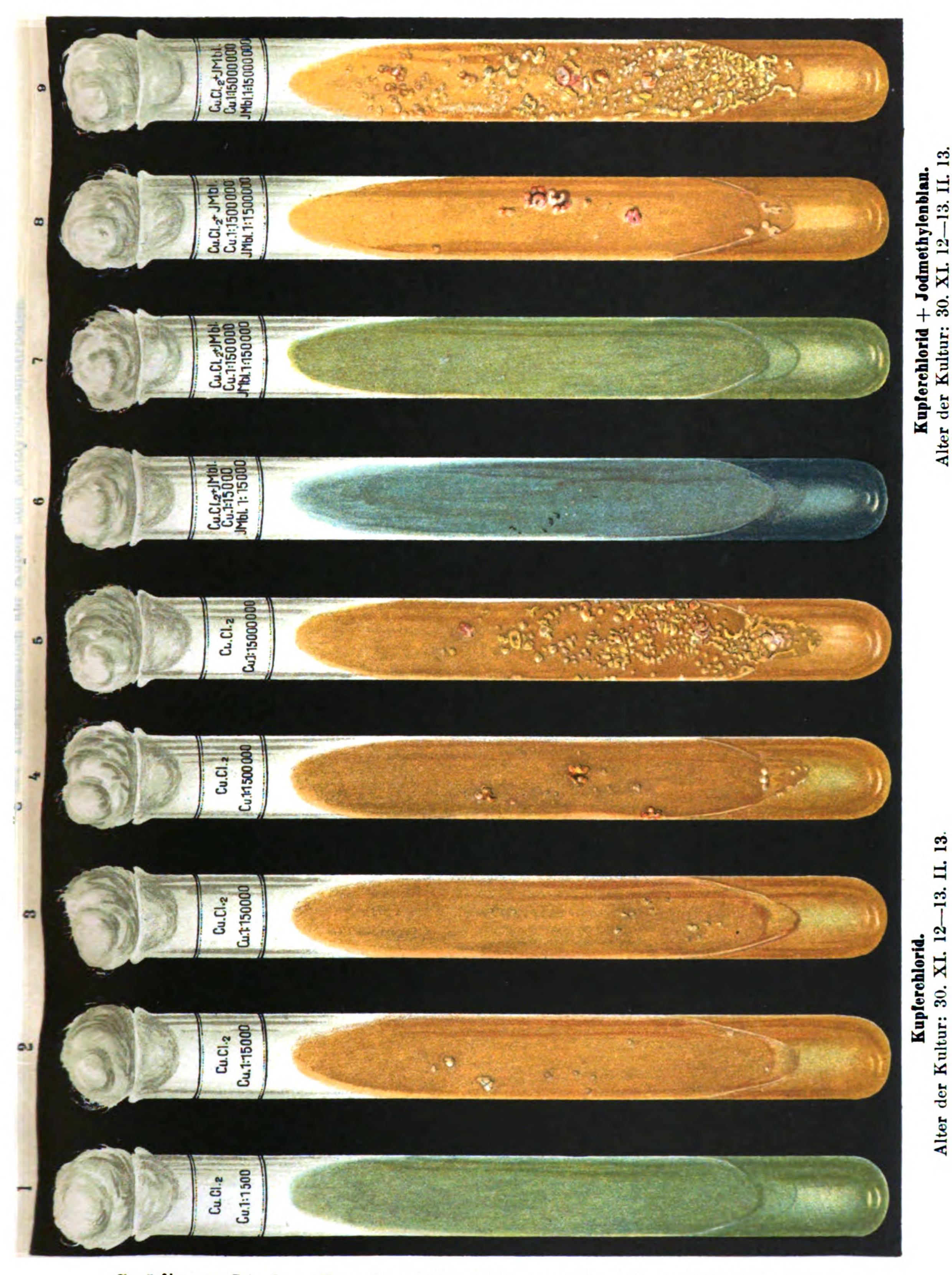
Flussaueres Kupfer — Lezithin + Jodmethylenblau.
Alter der Kultur: 30. XI. 12—13. II. 13.
Dieselbe Wirkung wurde mit zimtsaurem Kupferlezithin (Lekutyl) erzielt.

Kupferchlorid — Lezithin + Jodmethylenblau.
Alter der Kultur: 30. XI. 12—13. II. 13.

Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

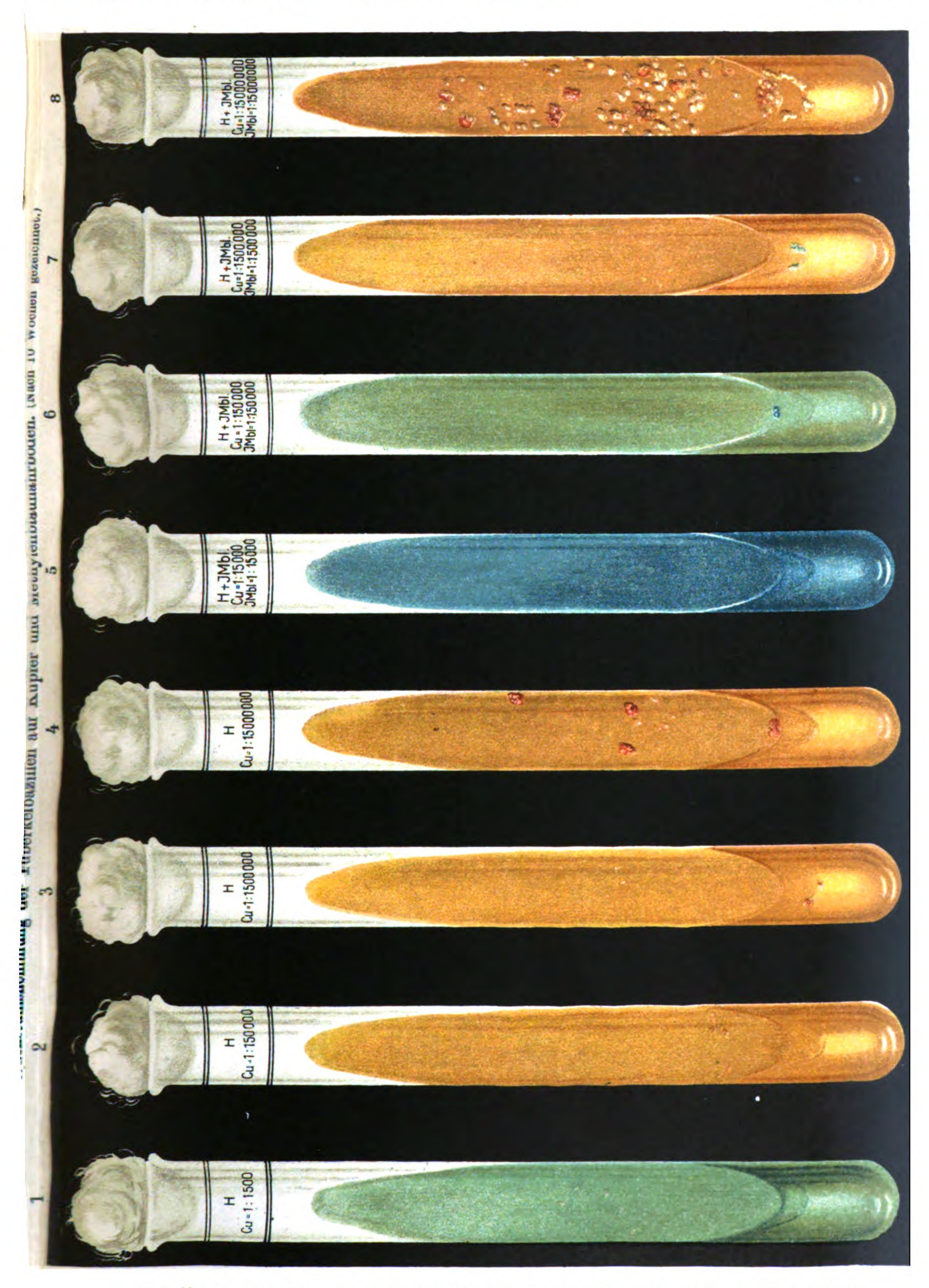
lag von **Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.** Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.





Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ. Verlagsbuchhändler, Würzburg. Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.



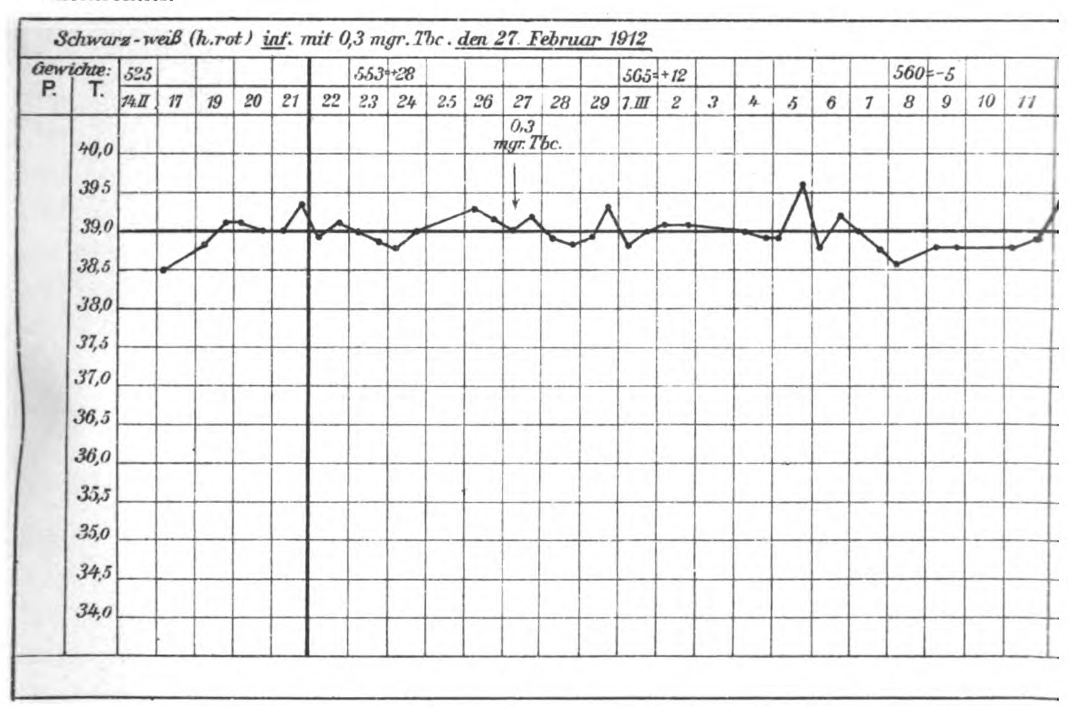
Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

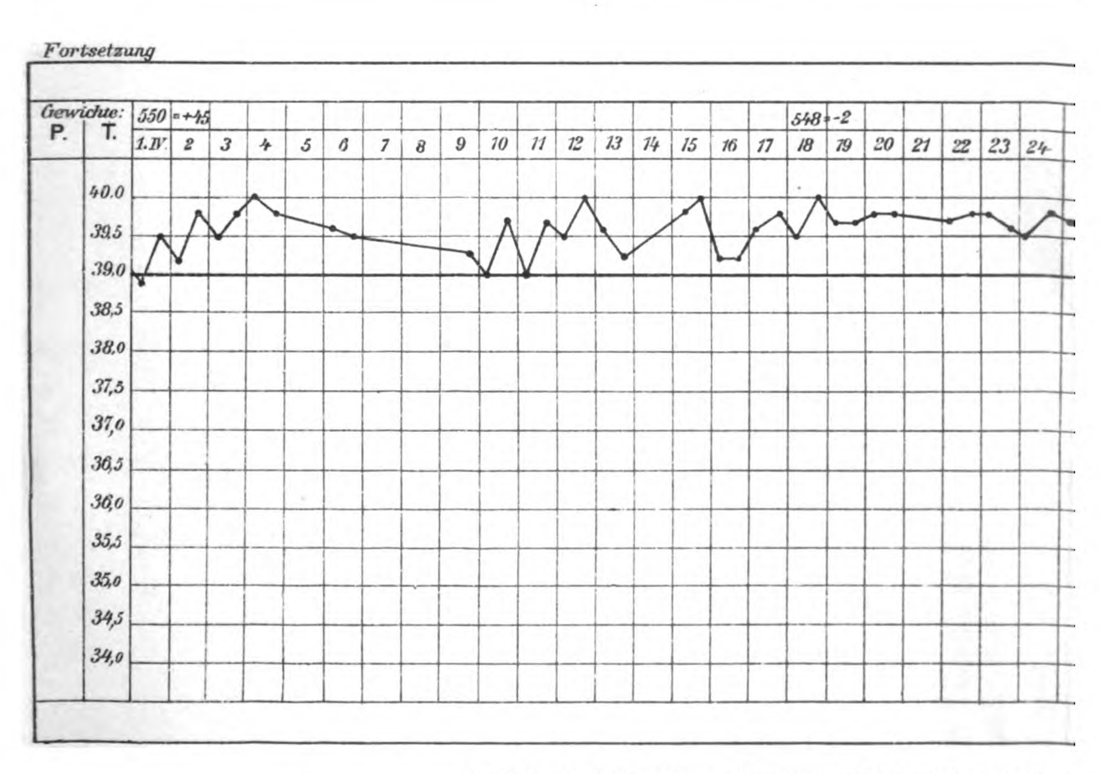
Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzbu

Abschwächung der Tuberkelbazillen

Kontrolltier.





Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur C
mit Kupfer- und Methylenblau

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



Abschwächung d

Versuchstier I.

Schwarz (w. Nack. Fl.) g. d. 27. II. 12 mit 0,5 ccm. B. Z. Le

Gewichte: 620 | 565 = -55 | 59

P. | T. | 14. II. | 17 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27

40,5 | 40,0 | 39,5 | 39,0 | 38,5 | 38,0 | 37,5

Tbc. in Kupfer-Leberthr
0,5

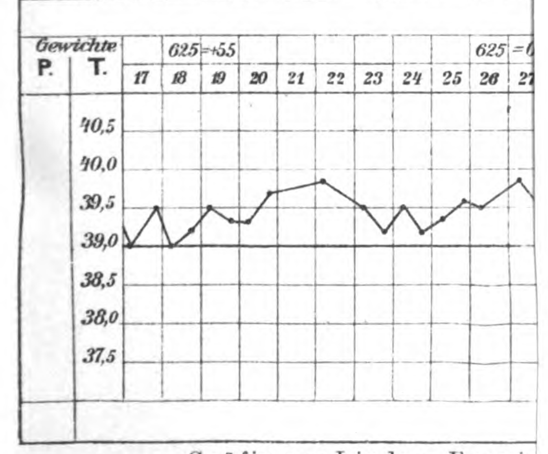
Fortsetzung

Gewichte: 665 = -5

P. | T. | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28

40,5 | 40,0 | 39,5 | 39,0 | 38,5 | 38,0 | 37,5

Fortsetzung

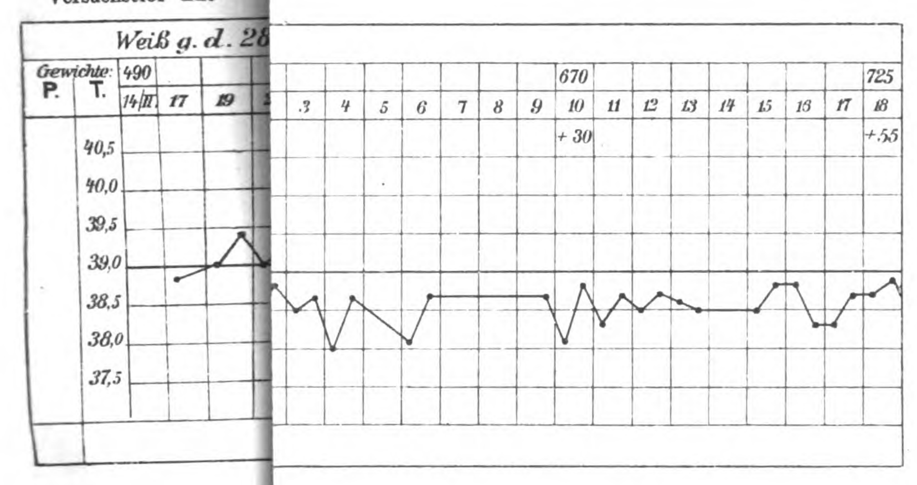


Gräfin von Linden, Experim

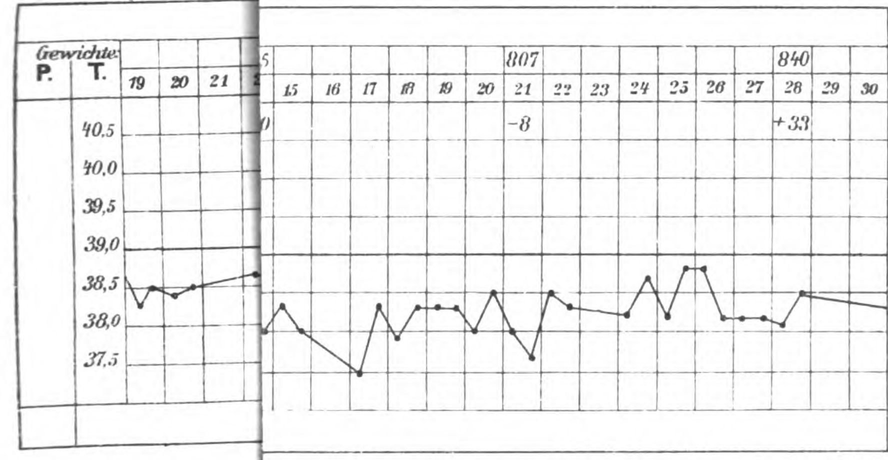
mit Ku

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler

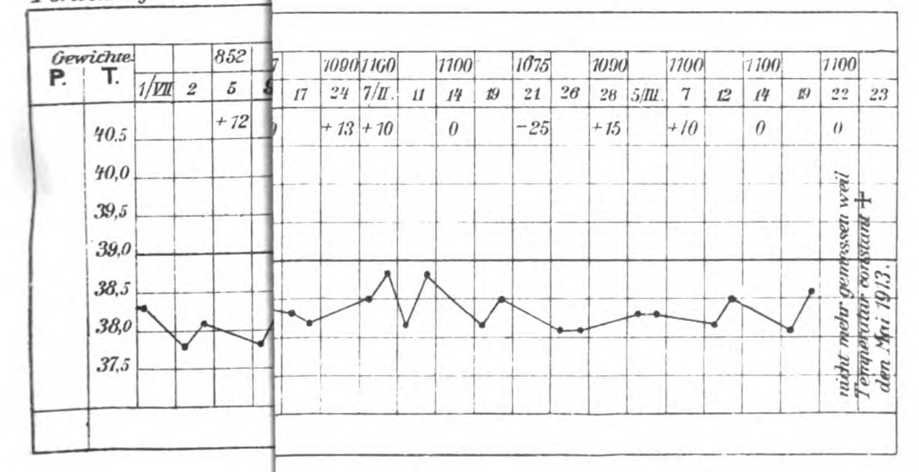
Versuchstier II.



Fortsetzung

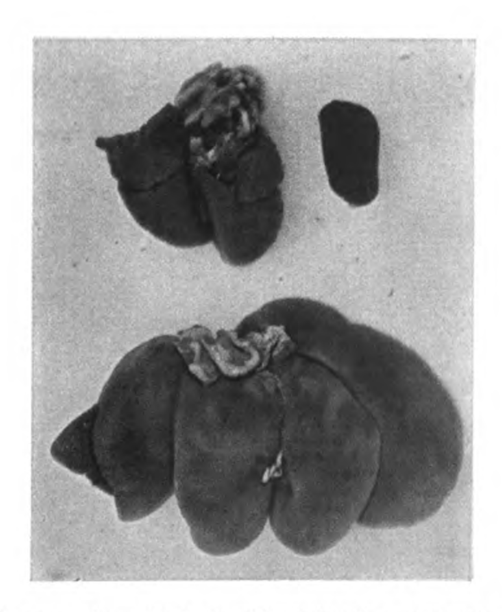


Fortsetzung



Verlag von Curt Kabitzsch

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.



Organe eines 1 Jahr vor seinem Tod mit Tuberkelbazillen geimpften Meerschweinchens.
Die Tuberkelbazillen waren vor ihrer Verwendung 24 Stunden in Lekutyllebertran.

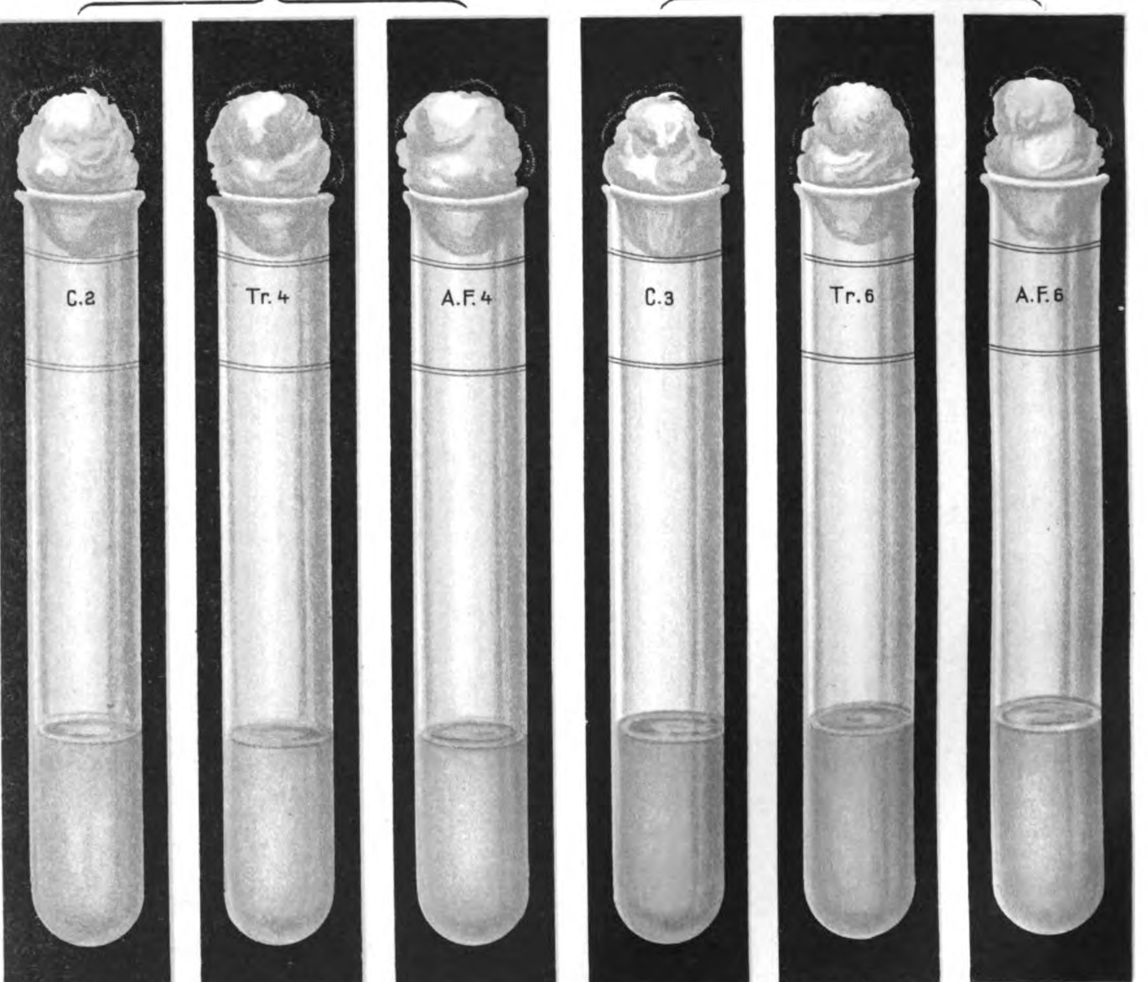
Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



In Tuberkulinlösungen nach längerem

$CuCl_2$ + Tuberkulin = Tr.
$CuCl_2$ + Albuminfreies Tuberkulin =
Controlle = C.
Zahlen = Tropfen der $CuCl_2$-Lösung



Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemother

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



Stehen gebundene Kupfermengen.

A.F.

2 Tropfen = 0,32 mg Cu.

0,64 mg Cu durch 2,0 Tuberkulin

0,32 mg Cu durch 2,0 Tuberkulin

C. 4 | Tr. 8 | A.F. 8 | C. 8 | Tr. 10 | A.F. 10

e der **Tuberkulose** mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.



Reaktion verschiedener Kupfersalze mit Meerschweinchenblut.
(Nach 4 Stunden.)

1	2	3	4
$CuCl_2$ = 0,001 Cu	H= 0,001 Cu	N= 0,001 Cu	Controlle.
Kupferchlorid	**Dimethylamidoessigsaures Kupfer**	**Nukleinsaures Kupfer**	**Mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Blut.**

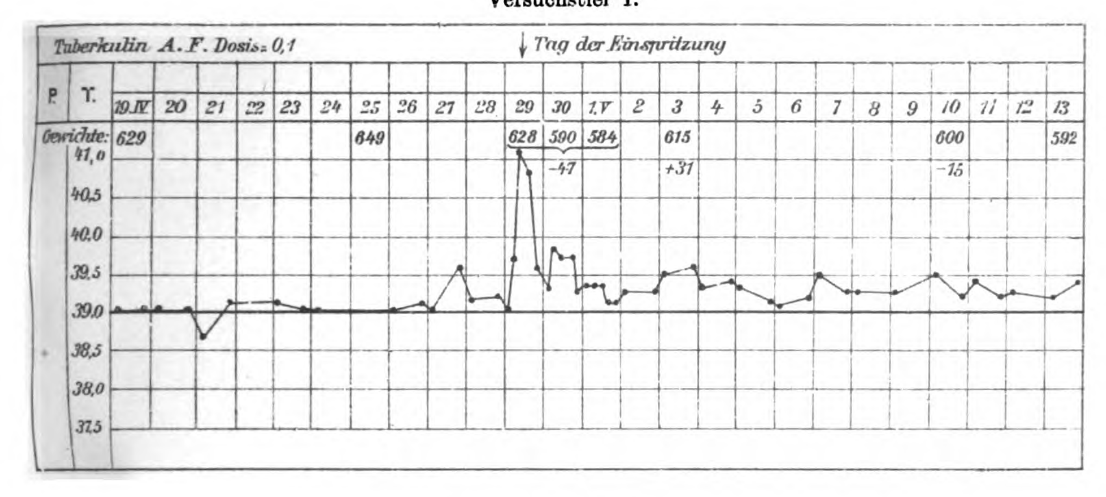
Die Flüssigkeit enthält in allen Röhrchen 6% Blut.

Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

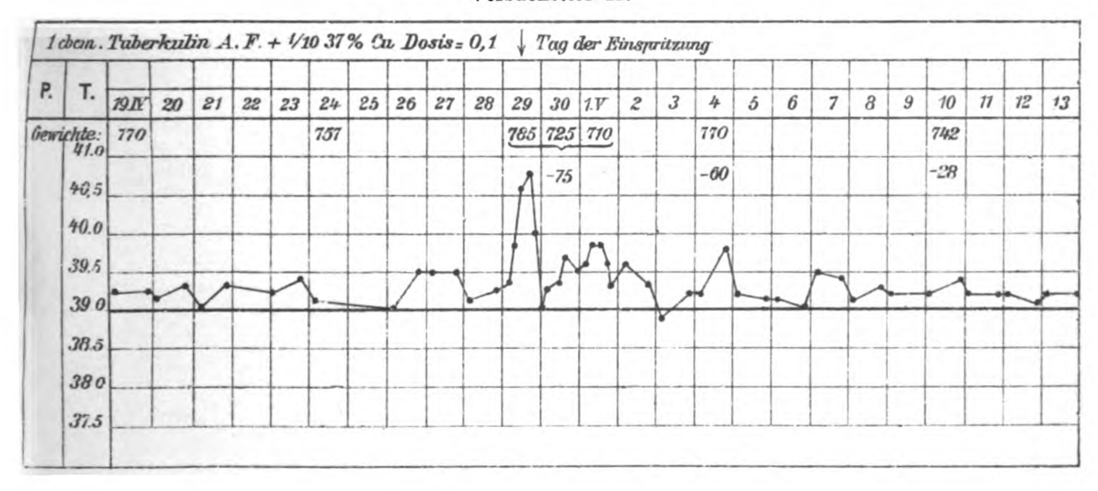
Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg. Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Abschwächung der Tuberkulinreaktion durch Kupfer.

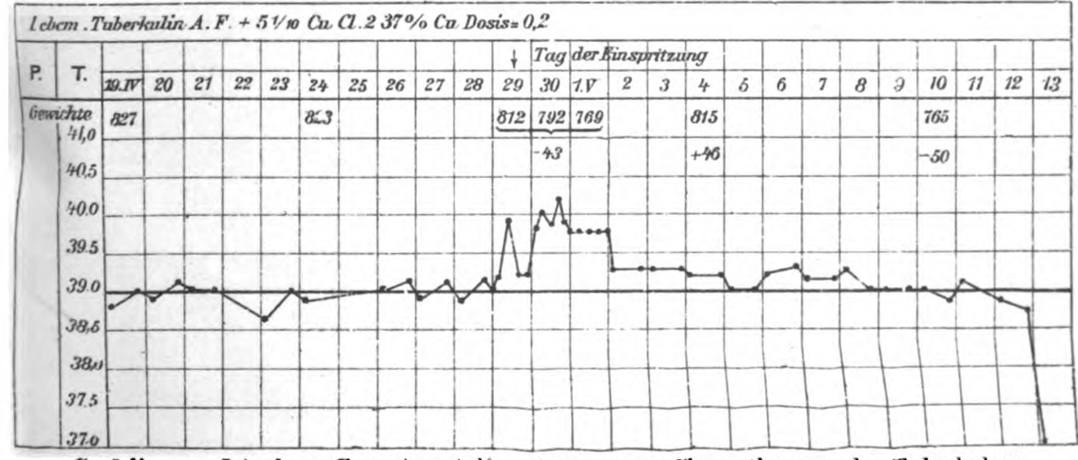
Versuchstier I.



Versuchstier II.



Versuchstier III.



Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg. Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg



... ohne und mit Methylenblauzusatz.

Kupferchlorid-Hämoglobin bleibt gelöst. **Kupfernatriumtartrat- und Dimethylglykokoll-Kupfer-Hämoglobin fällt aus.**

1	2	3	4	5	6
1 Haemoglobin + Cu Cl₂	2 Haemoglobin + CuCl₂ + JMbl.	3 Haemoglobin + Cu Na tartrat	4 Haemoglobin + Cu Na tartrat + JMbl	5 Haemoglobin + H.	6 Haemoglobin H + JMbl
0,7 Cu	0,7 Cu + 0,02 JMbl.	0,7 Cu	0,7 Cu + 0,02 JMbl.	0,7 Cu	0,7 Cu + 0,02 JMbl.

Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.



Ablagerung von Kupfersalzen im tuberkulösen Gewebe.

Fig. 1. **Fig. 2.**

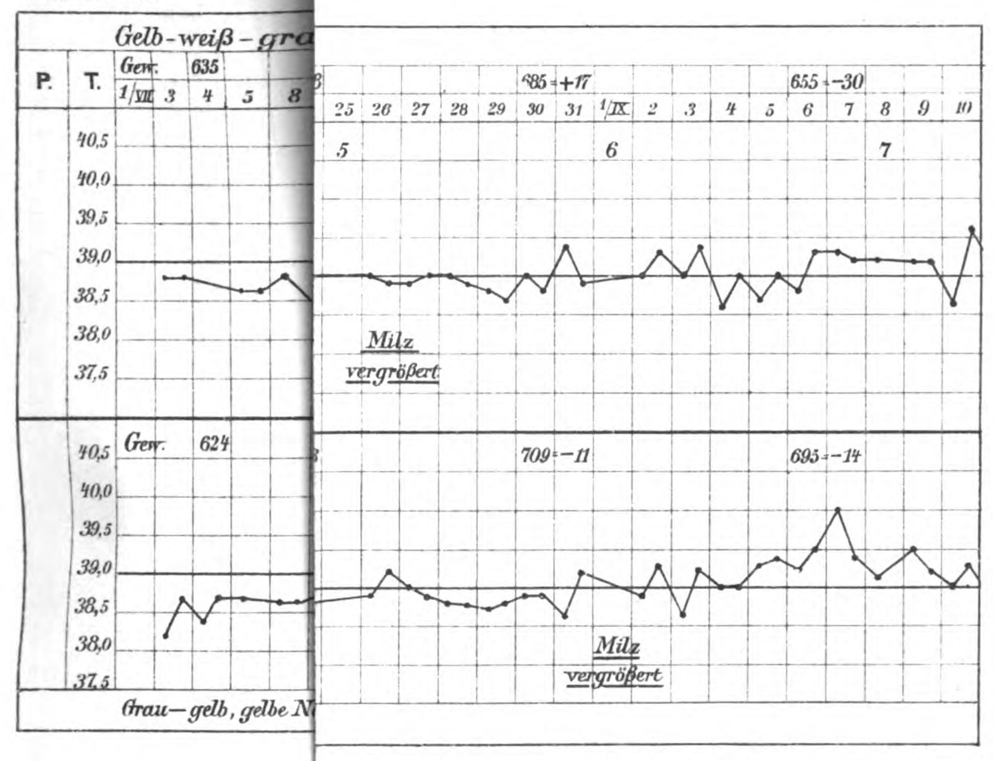
Fig. 4. **Fig. 3.**

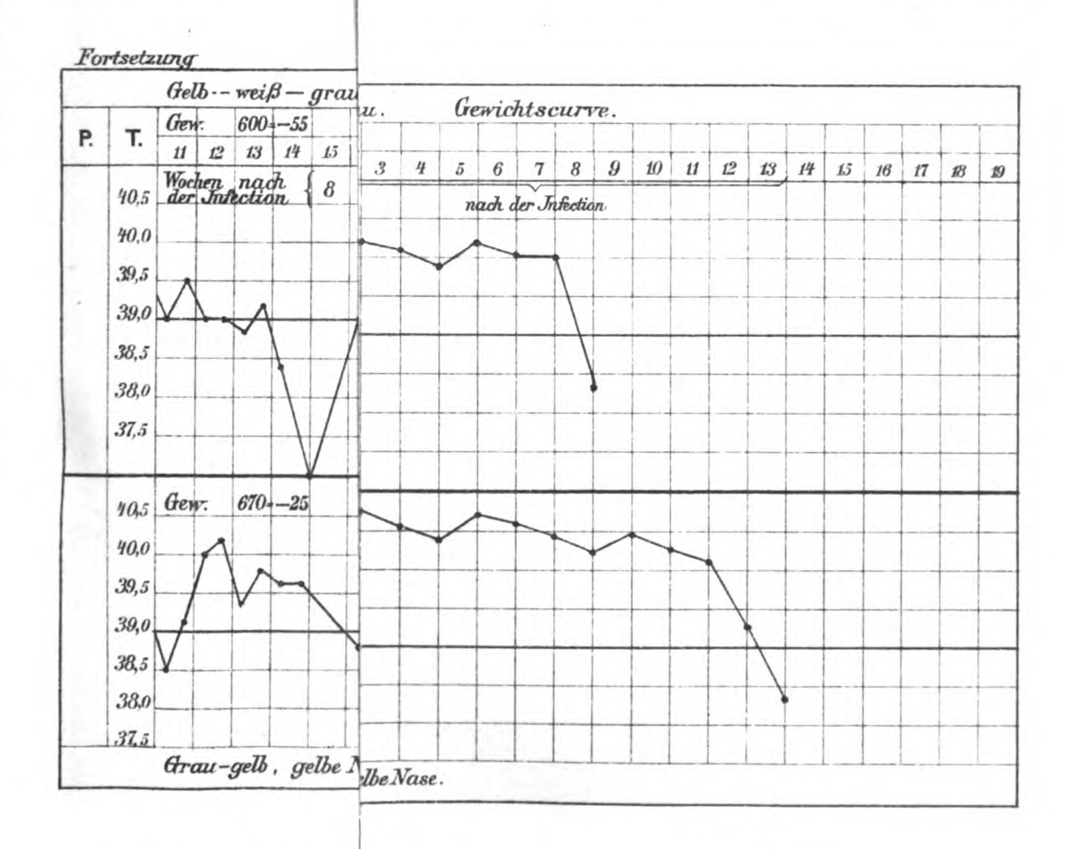
Fig. 5.

Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg. Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Kontrolltier.





Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. U

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

I. Behandlung mit größeren Kupfermengen (10–20 Milligr. pro. Dosis)

400%

65%

Tage: 3 5 10 15 20 25

ng mit größeren Kupfermengen. (10 Milligr.)

I. u. II. Zim
Lecithins
Lecu

9%

35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

n Kupfer. Behandlung mit größeren Kupfermengen (66 Milligr. p. D.)

III. Lecu
Jodmethyl
subcu

0,8%

33 35 54 74 80 85 90 95 100

em Kupfer. Behandlung mit größeren Kupfermengen (66 Milligr. p. D.)

0,8%

35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 83 90 95 100

m Kupfer. Behandlung mit größeren Kupfermengen (66 Milligr. p. D.)

IV. Kupferc
Lecithinoa

35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.



Tafelerklärung.

Fig. 1. Lunge vom Meerschwein mit Kupferablagerungen in den tuberkulösen Herden. (Natürl. Grösse.)

Fig. 2. Schnitt durch einen gesunden Teil der Lunge von Fig. 1. (Homog. Immers.)

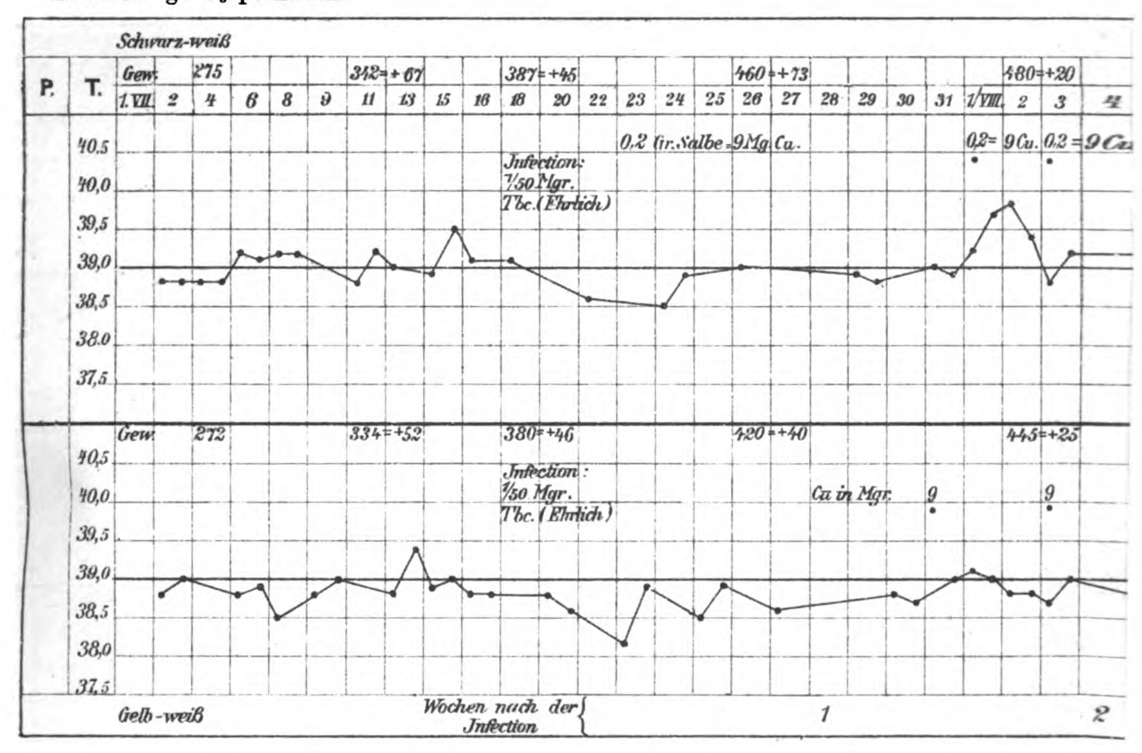
Fig. 3. Tuberkulöser Lungenherd. Die grünen Stellen sind Ablagerungen von Kupfersalzen, die braunen Niederschläge von Kupferhämoglobin.

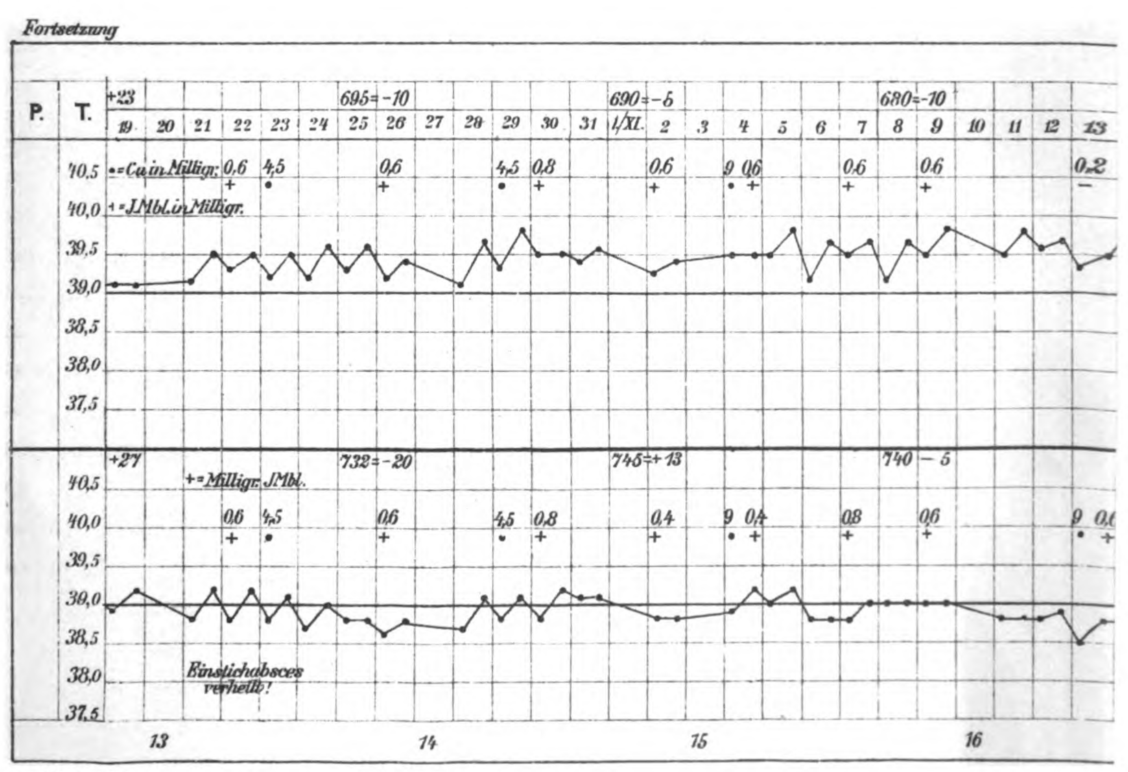
Fig. 4. An den tuberkulösen Herd angrenzendes Gewebe.

Fig. 5. Kupferablagerung aus dem tuberkulösen Gewebe, stärker vergrössert, um den sphärischen Bau zu zeigen (Homog. Immers.).



Behandlung: U_3 perkutan.

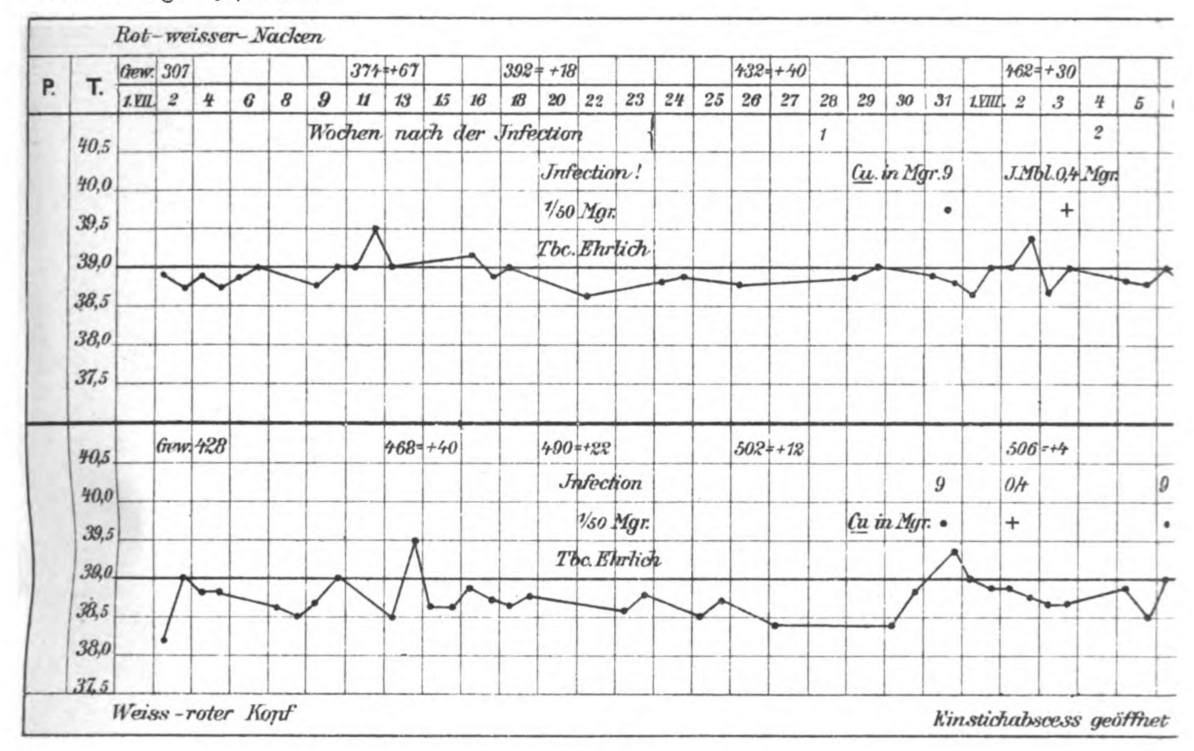


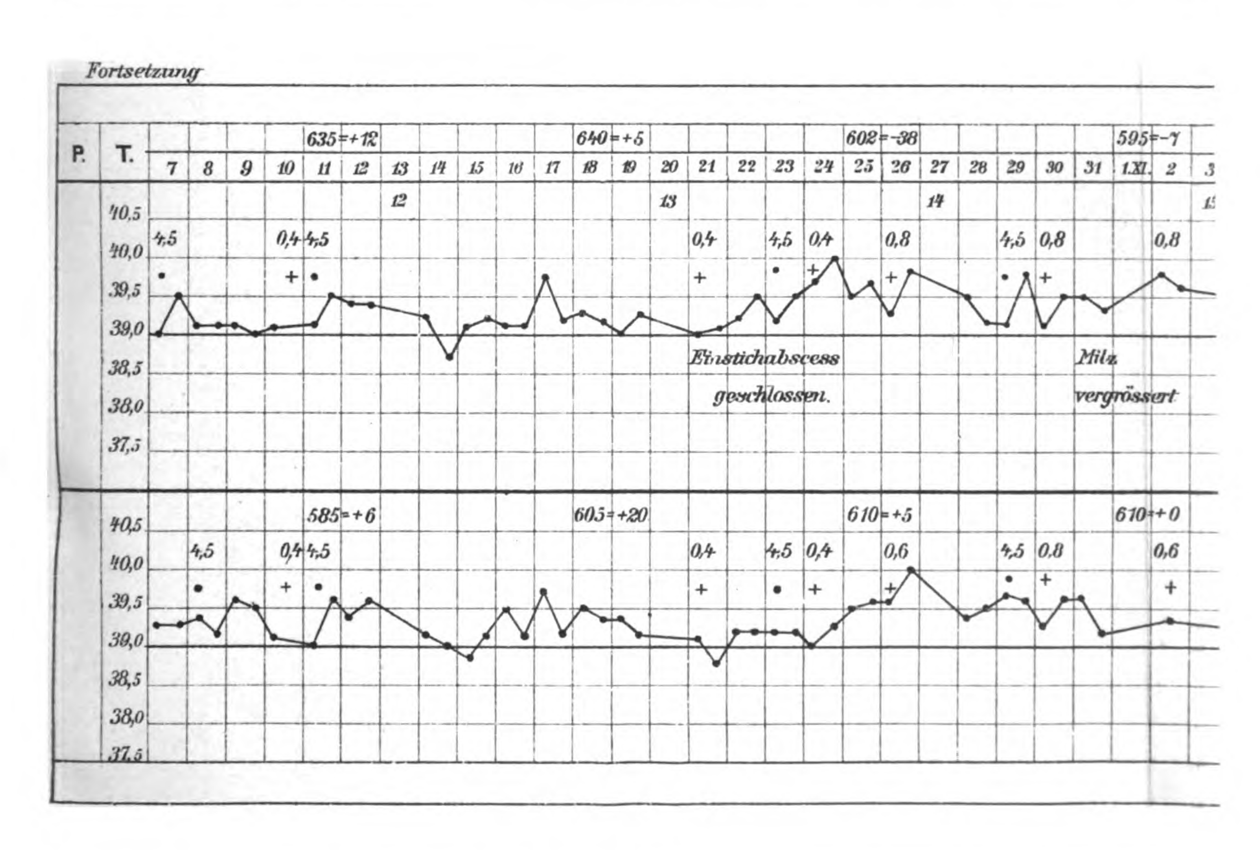




Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Behandlung: U_3 + JMbl.

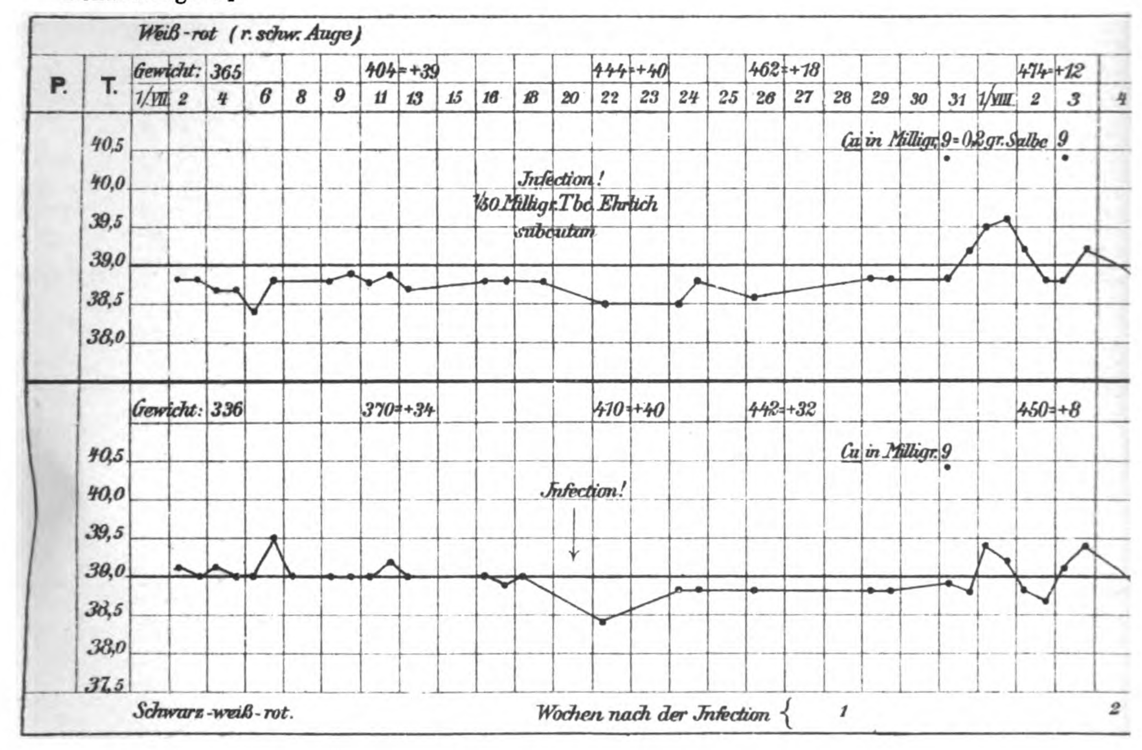


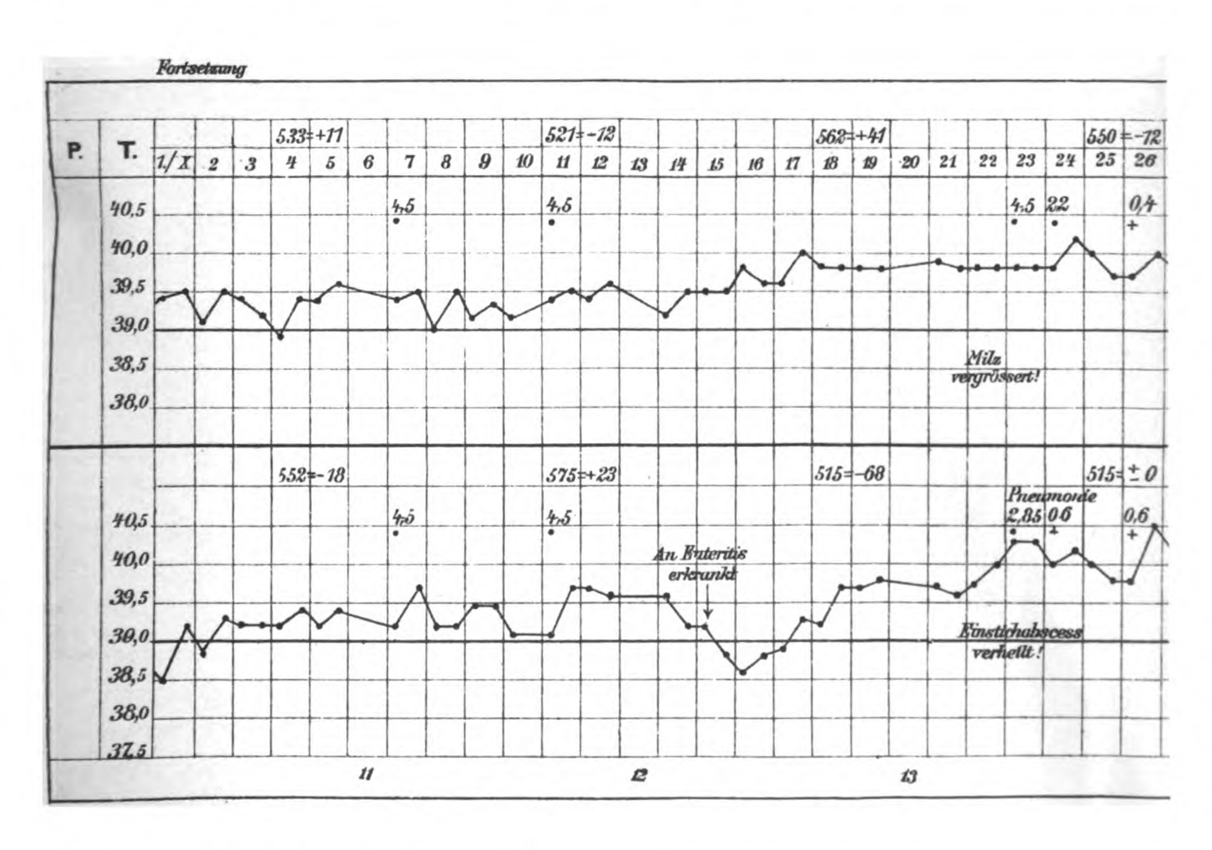


Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



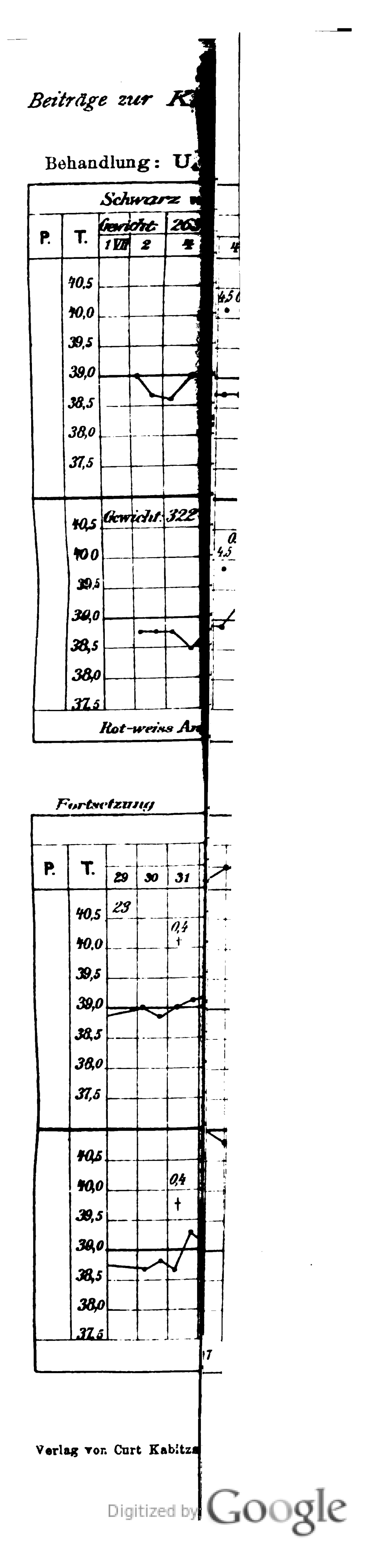
Behandlung: U_4.



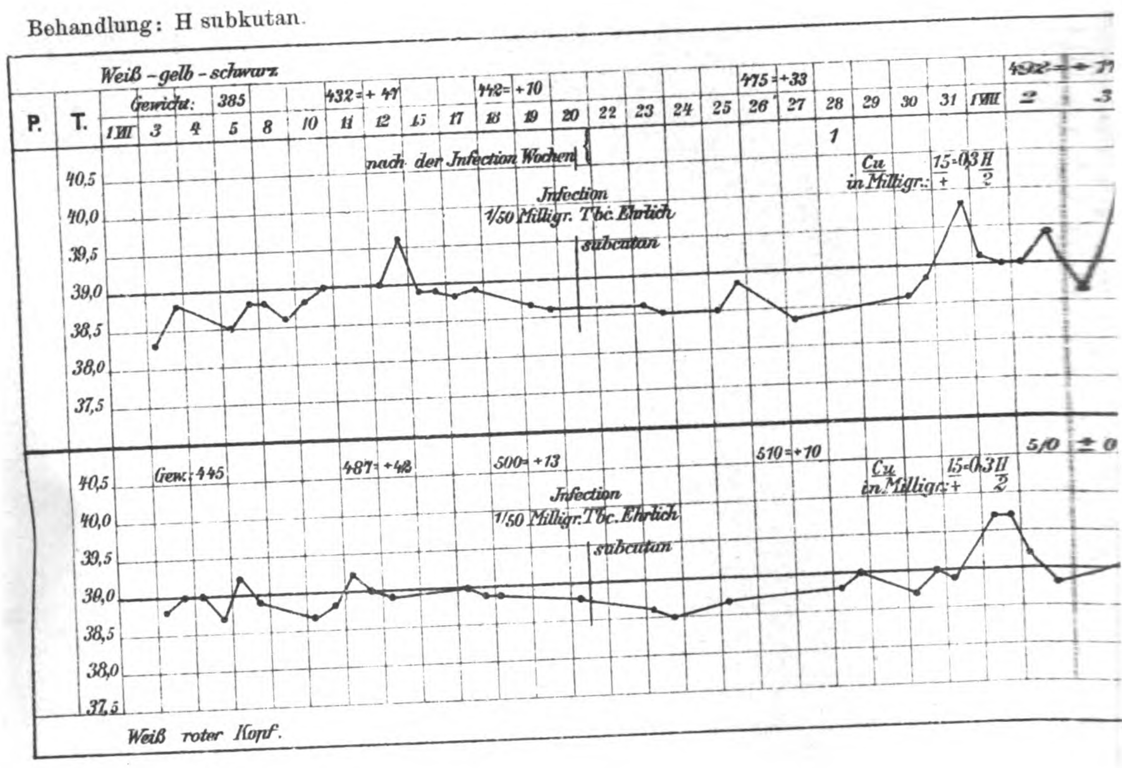


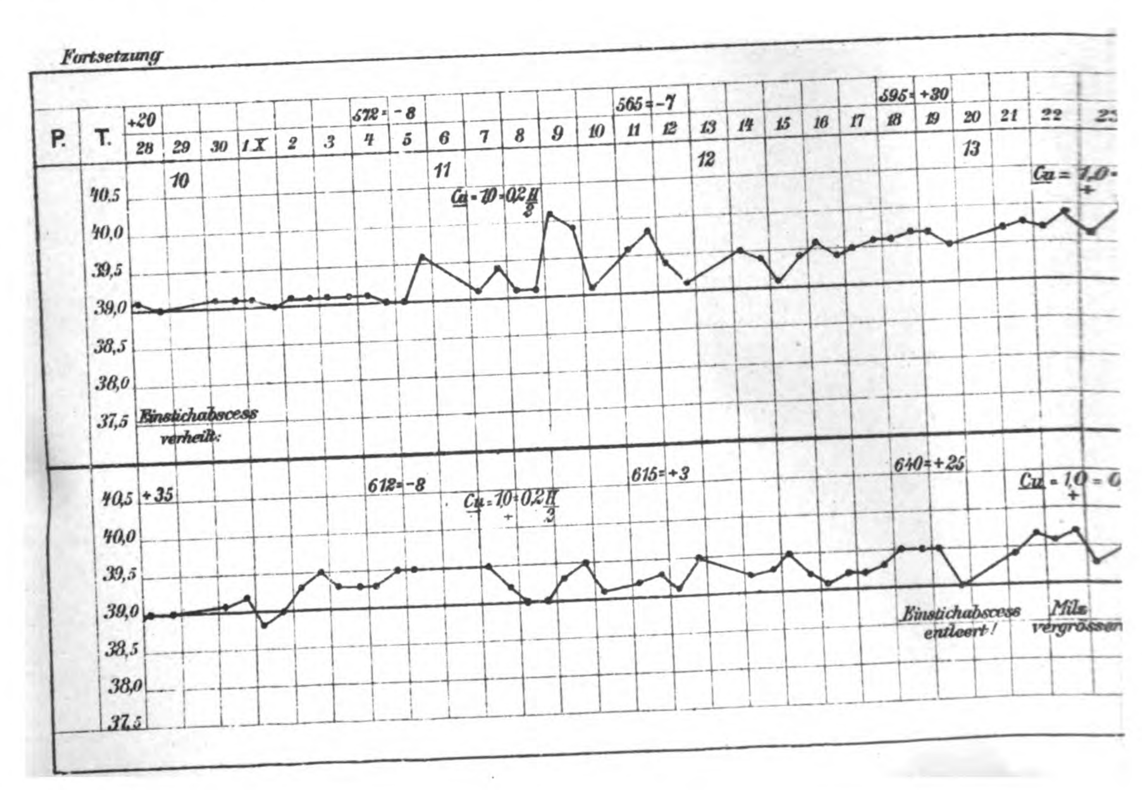
Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

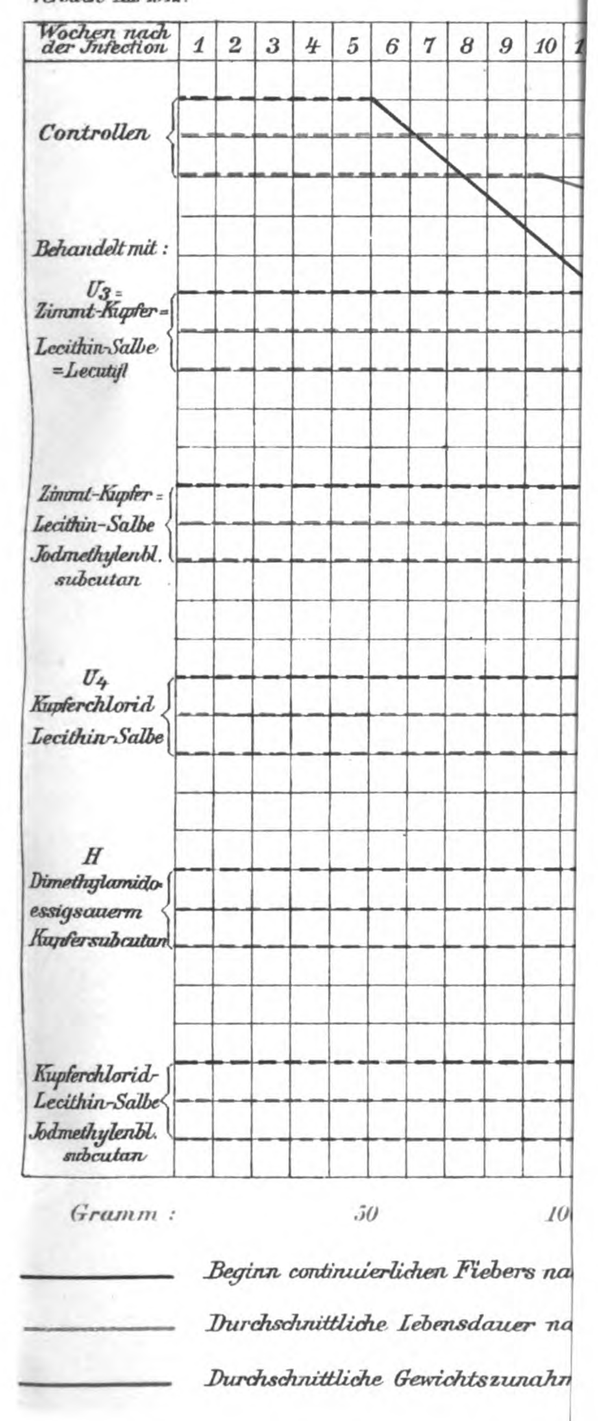



Beiträge zur K
Behandlung: U
Schwarz
P.
T.
Gewicht:
1 VII
2
4
40,5
40,0
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
Gewicht: 322
Rot-weiss A
Fortsetzung
29
30
31
23
0,4
Verlag von Curt Kabitz

Behandlung: H subkutan.





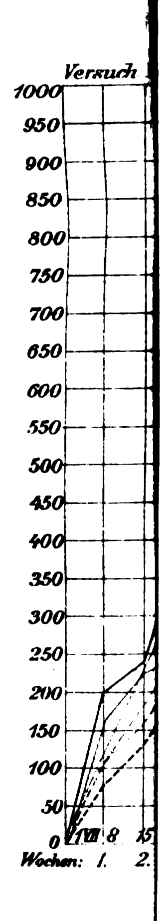


Gräfin von Linden, Experi
mit Ku

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Wü



Beitr

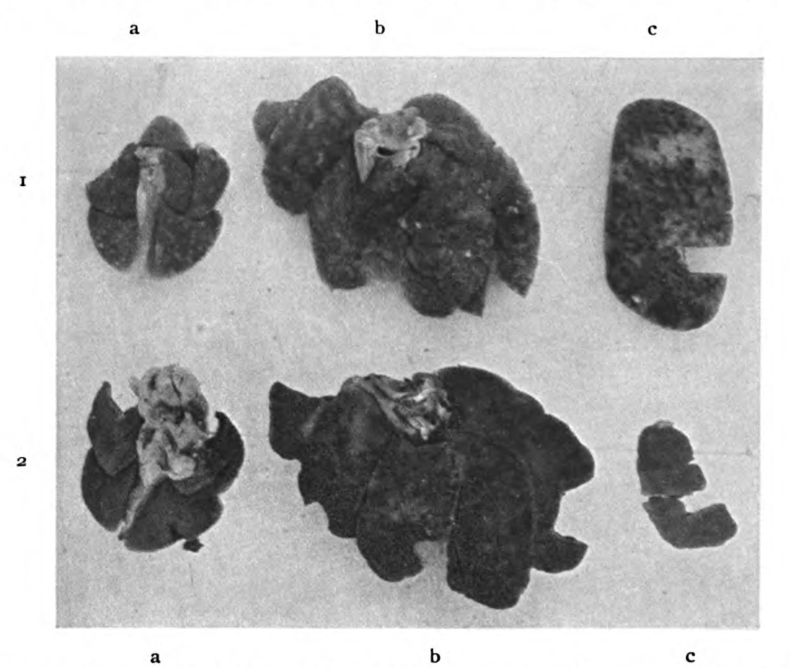


Verlag von

a b c

1

2

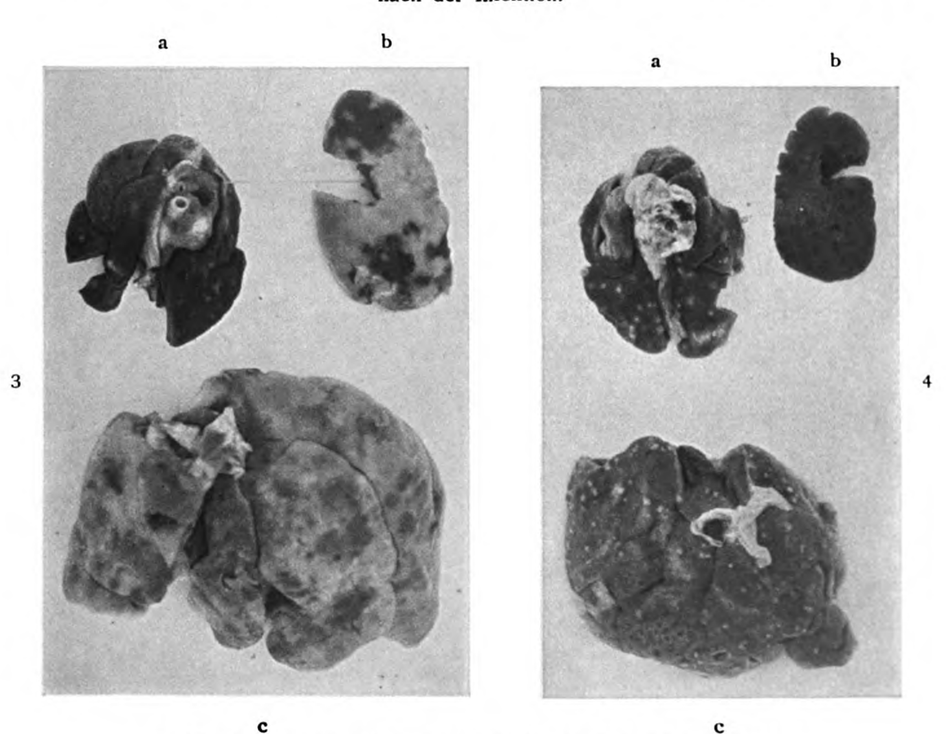


a b c

1 Lunge, Leber, Milz eines Kontrolltiers. Eingegangen 6 Wochen nach der Infektion.
2 Lunge, Leber, Milz eines mit Lekutylsalbe behandelten Versuchstieres. Getötet 6 Wochen nach der Infektion.

a b a b

3 4



c c

3 Kontrolltier, eingegangen 22 Wochen nach der Infektion.
4 Behandeltes Tier, eingegangen nach 36 Wochen an Diplokokkensepsis. Behandlung: 260 mg Cu in 33 Wochen 9,15 mg JMbl. in 44 Einspritzungen.

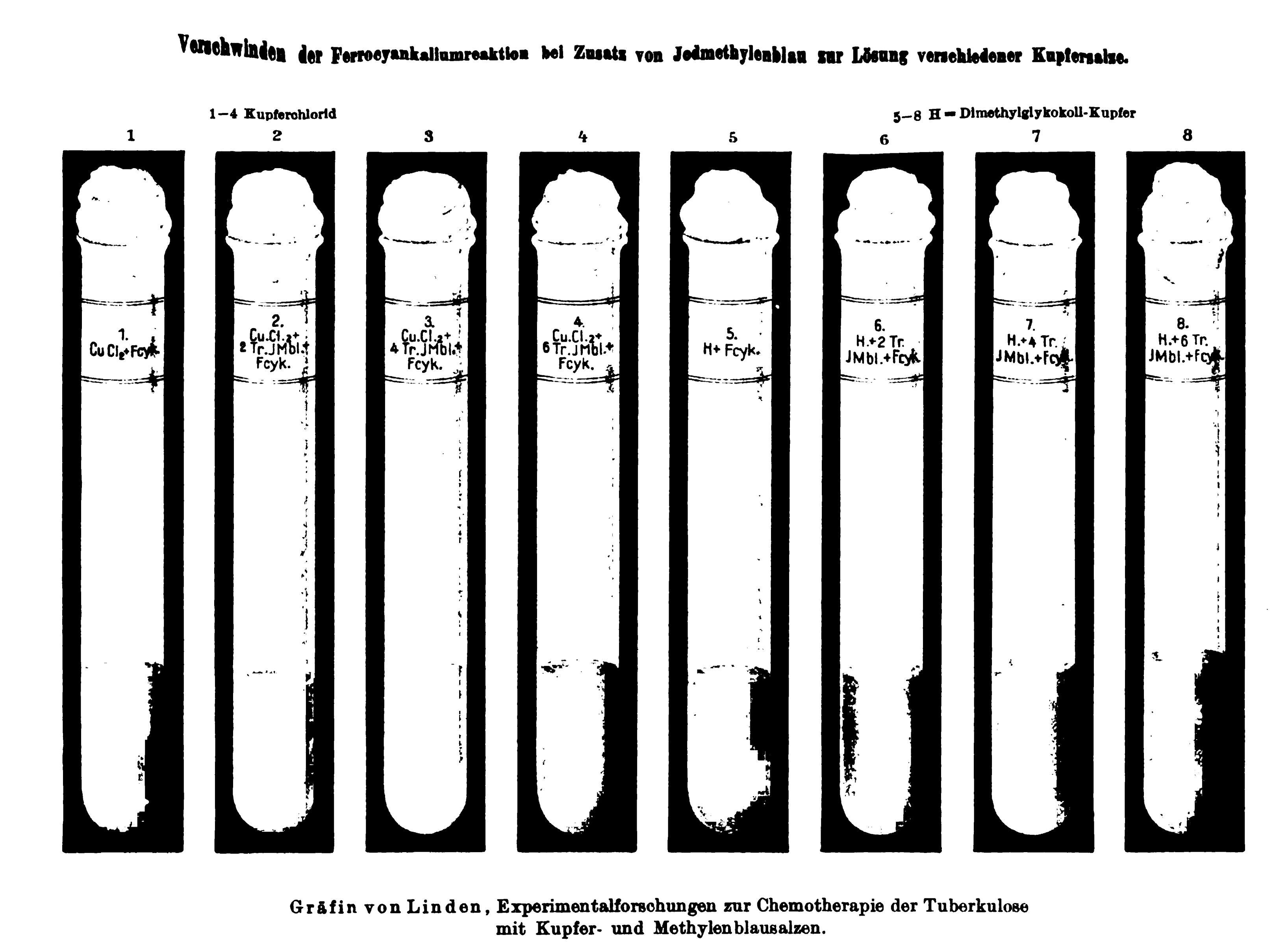
Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



Verschwinden der Ferrocyankaliumreaktion bei Zusatz von Jodmethylenblau zur Lösung verschiedener Kupfersalze.

1–4 Kupferchlorid 5–8 H = Dimethylglykokoll-Kupfer



Gräfin von Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer- und Methylenblausalzen.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Siebzehn weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Von

Dr. Artur Strauss,

Leiter der Lupusheilanstalt in den städt. Krankenanstalten Barmen.

Mit 1 Abbildung im Text und 9 Tafeln.

Schon in meiner ersten Veröffentlichung über die Kupfertherapie der äusseren Tuberkulose in dieser Zeitschrift (XXIII, Heft 2) erklärte ich, dass die innere Behandlung allein nur sehr langsam zum Ziele führt. Auch in der Sitzung des Lupusausschusses im Oktober 1913 betonte ich (s. Verhandlungen S. 70), dass die rein chemotherapeutische Kraft des Kupfers von der Blutbahn aus für die äussere Tuberkulose bisher nicht ausreichte, dass es vielmehr unser Bestreben sein müsse, die Affinität des Kupfers zu den Tuberkelbazillen nach Möglichkeit unmittelbar auszunutzen und dass ihre örtliche Anwendung bei äusserer Tuberkulose zunächst als die wichtigste zu betrachten sei (Zeitschr. f. Chemotherapie 1914, 2. Bd. S. 179). In dieser Erkenntnis habe ich mich bemüht, vor allem diese Seite der Kupfer-Therapie, die in der Auffindung des Lekutyls einen vorläufigen Abschluss fand, weiter auszubilden. Die hier gebrachten älteren und neuen Fälle sollen nun ein Bild von dem jetzigen Stande meines Heilverfahrens geben.

Wiederholt habe ich in meinen Abhandlungen und Vorträgen hervorgehoben, dass man um so bessere und dauerndere Resultate und um so schönere Vernarbung erzielt, je mehr man sich bemüht, die Behandlung bis zur völligen Überhäutung der durch das Lekutyl zerstörten Lupusherde durchzuführen. Denn im weiteren Verlaufe meiner Versuche habe ich mich immer mehr davon überzeugt, dass eine langdauernde entzündliche Reaktion auch die tieferen Herde nachhaltiger beeinflusst und somit bessere Dauerergebnisse verbürgt.



Hierbei zeigte sich, dass man mit überaus geringer Menge von Salbe auskommen kann, mit zwei- bis dreimaligen wöchentlichen Verbänden. In dieser vereinfachten Methodik liegt zugleich eine nicht unerhebliche Verbilligung der Behandlung. Sie kann überall ambulant durchgeführt werden, wenn es sich nicht um ganz schwere Fälle handelt. Von vorneherein empfiehlt es sich, die Kranken darauf aufmerksam zu machen, dass sie die Kuren mehrfach zu wiederholen haben und lange Zeit in Beobachtung bleiben müssen, wenn sie dauernde Heilung erwarten.

Den wichtigsten durch die Lekutylbehandlung des Lupus gegebenen Fortschritt erblicke ich darin, dass sie schon ambulant auch auf grossen Flächen verhältnismässig schnelle, kosmetisch schöne Resultate erzielen lässt und ich stehe nicht an, zu behaupten, dass sie, zum mindesten als Anfangstherapie, allen anderen Methoden gegenüber den Vorzug verdient, besonders gegenüber dem Pyrogallol. Von meinen vergleichsweise mit Lekutyl und Pyrogallol behandelten Fällen füge ich einen hier bei, der diese Feststellung beleuchten soll. Erst wenn die Lekutylbehandlung nicht ausreicht, sollten andere bewährte Methoden in Betracht kommen; in erster Linie zur Zerstörung besonders hartnäckiger und tiefer Herde die Diathermie und die Finsenbehandlung.

Ich bin mir bewusst, mit diesem Vorschlag einer weiteren Vereinfachung und Verkürzung der Lupustherapie zu dienen, besonders gegenüber der Finsentherapie. In seinem Vortrage über die Behandlung des Lupus mit Finsenlicht in der Lupuskommission im Mai 1910 sagte Zinsser: „Mk. 1,50 für eine Bestrahlung klingt ja nicht viel. Aber wenn man bedenkt, dass die schwereren Fälle Hunderte von Bestrahlungen erfordern, dass Monate und Jahre dazu notwendig sind, in denen die Kranken ganz oder teilweise arbeitsunfähig sind, dann steht man doch ausserordentlichen Aufwendungen gegenüber, die das Bedürfnis nach rascher wirkenden und billigeren Methoden wachhalten“. Ich glaube, dass die Lekutyl-Behandlung in diesem Sinne eine Lücke auszufüllen vermag. Wenn auch sie nicht in jedem Falle restlose Heilungen bringt, wenn man sich in schweren und mittelschweren Fällen oft auch mit kosmetisch guten Teilerfolgen, die die armen Kranken dem Leben und der Arbeit zurückgeben, begnügen muss, so teilt sie dieses Los mit den besten Methoden, nicht in letzter Linie mit der Finsenbehandlung. Denn man möge sich doch vergegenwärtigen, dass völlige Heilungen auch bei dieser Methode nicht so zahlreich sind, wie man gewöhnlich meint. Aus dem Finseninstitut in Kopenhagen selbst berichtet man über nur 51% Heilungen, aus dem



Wiener Institut über nur etwa 30%. Zinsser erzielte in ganz schweren Fällen 14%, in schweren 16%, in mittleren 34,7% und in leichten 85,2% Heilungen.

Wegen der Schmerzhaftigkeit der Injektionen habe ich die inneren Kuren in den letzten Jahren meist mit Lekutylpillen und Einreibungskuren durchgeführt, die in der Regel sehr gut vertragen wurden. Bei der Behandlung der Tuberkulose der Nasenschleimhaut, die so häufig den Ausgang des Gesichtslupus bildet, bin ich wieder mehr zur Tamponade mit Lekutylsalbe zurückgekommen, weil sie mit grosser Einfachheit sehr sichere Resultate verbindet. Für die Behandlung der oberen Luftwege sind dagegen Verstäubungen des Lekutyls zu empfehlen mit folgender Emulsion: Ungt. Lecutyl. (Bayer) 20,0, Tinct. Foeniculi 6,0, Saccharin 0,1, Paraffin. liquid. ad 100,0. Bei chirurgischer Tuberkulose kann man die reine Salbe zur Ausfüllung von Herden verwenden; mit Lebertran verdünnt, lässt sie sich in Fisteln bringen.

1. 12jähriger Knabe. In der Familie Phthise. Lymphome in früher Kindheit. Narbe hinter dem rechten Ohr. Zwei mit Krusten bedeckte Lupusherde auf der linken Wange und an der rechten Nasenseite. In den letzten drei Jahren wurden die Herde sechsmal galvanokaustisch zerstört. Jedesmal schnelle Rückfälle. In ambulanter Behandlung 4 Verbände vom 15. IV. (1. Bild)[1] bis 28. IV. 1915. 2. Bild vom 7. V. 15. Innerlich Lekutylpillen.

2. 15jähriger Knabe. Seit dem 2. Lebensjahr Lymphome, in deren Gefolge sich Lupus der linken Halsseite entwickelte. Der Knabe ist schon siebenmal operiert worden. Ambulante Behandlung mit Lekutylsalbe seit 6. II. 1915. Das erste Bild zeigt die durch die Salbe freigelegten Herde am 6. III. Das zweite die unter der Salbenbehandlung eingetretene Vernarbung (vom 20. III. 1915). Bisher rezidivfrei.

3. 34jähriger Mann. Seit 12 Jahren Lupus der rechten Wange und des linken Ohres. Ferner ein kleiner Herd auf der linken Schläfe. 2 Kuren mit Lekutylsalbe in ambulanter Behandlung, die erste vom 2. I.—23. I., die zweite vom 11. IV. bis 21. V. 1915. 1. Bild vom 2. I., 2. Bild vom 11. VI. 1915. Pat. bleibt in Beobachtung.

4. 44jährige Frau. Lymphome im 12. Lebensjahr. Seitdem Lupus der rechten Wange (Lupus verrucosus). Ambulante Lekutylsalbenbehandlung vom 23. IX. bis 6. XI. 1914. (1. Bild vom 23. IX., 2. vom 16. XI. 1914.) Zweimal wöchentlich Verband. Verbrauch etwa 30 g Salbe. Wegen noch verdächtiger Knötchen Wiederholung der Kur im Nov. 1914. Seitdem ohne Rückfall. Innerlich nahm Patientin mehrfach monatelang Lekutylpillen. (Am Hals und auf der Mitte der rechten Wange je ein kleiner Pigmentnävus.)

5. 45jährige Frau. Von Lymphomen ausgegangener Lupus beider Wangen. Vielfach behandelt, zuletzt Röntgen (vor ½ Jahr). Ambulante Behandlung vom 28. IV. bis 12. V., links zweimal wöchentlich Lekutylverband, rechts ebenso Pyrogallol (10%). Vom 12. V. bis 15. V. ohne Behandlung, nur Zinksalbe.

[1]) Die Bilder stammen von der Firma Emil Jansen in Barmen, bzw. vom Photographen der städtischen Krankenanstalten.



Die dritte Photographie zeigt nun das Ergebnis der Pyrogallol-, die vierte dasjenige der Lekutylbehandlung.

Nun wurde nochmals auf beiden Seiten Pyrogallolsalbe verwandt. Während die rechte Seite reagierte, blieb die linke, die mit Lekutyl behandelt war, unbeeinflusst. Rechts führte die zweite Pyrogallolkur zu einer weiteren Aufhellung. Am 1. VI. wurde nun die rechte nur mit Pyrogallol behandelte Seite in ihrer oberen Hälfte wieder mit Pyrogallol, in ihrer unteren dagegen mit Lekutyl bedeckt. Das letzte Bild (s. unten) zeigt nun die Wirkung dieser Behandlung. Die obere Hälfte reagierte nicht mehr. Die untere dagegen ergab auf Lekutyl eine lebhafte Reaktion. Hier dürfte wohl ein einwandfreier Beweis der Überlegenheit der Lekutyl- über die Pyrogallolbehandlung gegeben sein. Die Kranke bleibt in weiterer Beobachtung, bzw. Behandlung [1]).



Zu Fall 5.

6. 20jähriges Mädchen [2]). Seit dem 5. Lebensjahr Lupus der inneren Nase. Patientin war schon im Jahre 1912 in meiner Behandlung, (ambulant vom 16. I. bis Juli 1913); im Krankenhause vom 5. VII. 13 bis Ende des Monats. Wesentlich gebessert blieb sie lange Monate ohne Beobachtung und Behandlung. Im April

[1]) Anm. bei Korrektur. Weiteres über diesen Fall mit neuen Aufnahmen wird in der „Tuberkulosis“ mitgeteilt.

[2]) Anm. bei der Korrektur: Herr Dr. Weiswange, (als Spezialarzt für Nasenkrankheiten am Krankenhause tätig) hat inzwischen die innere Nase untersucht. Er bezeichnete das Resultat der Behandlung als „aussergewöhnlich schön“, die innere Nase als „glatt und völlig frei von Lupus“.

dieses Jahres erschien sie wieder mit zahlreichen neuen Herden. Auch schwerer innerer Nasenlupus. Sie wurde in die Anstalt aufgenommen. Die erste Photographie zeigt die Kranke vom Tage der Aufnahme (26. IV.); die zweite kurz vor der Entlassung (vom 15. VI. 15). Sie ist klinisch frei von Lupus. Die dunklen Flecke auf der zweiten Photographie entsprechen einer Hyperämie der behandelten Herde. Ein dunklerer Fleck zeigt ein kleines Muttermal. Pat. bleibt in Beobachtung und Behandlung.

7. 49jähriger Mann. Mutter an Phthise gestorben. Lupus, ausgegangen von der inneren Nase, seit dem 18. Lebensjahr. Von hier aus verbreitete er sich auf dem Lymphwege auf Wangen und Ohren. 1886 beide Ohren teilweise exzidiert. 1902 Nasenspitze galvanokaustisch zerstört, ebenso die damals auf den Wangen bestehenden Herde. Aufnahme in die Anstalt am 14. IV. 15. 23 auf Nase und Wangen zerstreute, z. T. exulzerierte Herde. Auch die innere Nase lupös. Ulzerationen an der linken inneren Wand und am rechten Naseneingang. Ozäna Leichte Lungentuberkulose: links oben hinten Dämpfung, Rasseln. 12 Lekutylverbände bis zum 16. V. Tamponade der Nase. Innerlich Lekutylpillen. 2. Bild vom 27. V. Patient bleibt in weiterer Beobachtung, bzw. Behandlung. Bisher kein Rückfall. Entlassen am 10. VI. Innere Nase frei von Lupus. Ozaena verschwunden.

8. 43jähriger Mann. Lupus seit 15 Jahren, damals Lymphome. Schuppende Herde am linken Ohr, an beiden Halsseiten, auf Stirn und Nase. Früher mehrfache Krankenhausbehandlung mit Ätzsalben. Ambulante Behandlung vom 12. III. bis 20. IV. 1915 (10 Verbände, etwa 100 g Salbe). Innerlich Pillen. Die beiden ersten Bilder vom 12. III.; die beiden letzten vom 25. IV. 1915. Bisher ohne Rückfall.

9. 33jährige Frau. Vater an Phthise gestorben. Litt in früher Kindheit an Knochentuberkulose. Der rechte Zeigefinger fehlt bis auf einen kleinen Stumpf. Am rechten Unterarm 8 Narben. Mit Krusten bedeckte Lupusherde auf dem linken Handrücken, auf Zeige- und Mittelfinger. 1 Herd auf dem linken Unterarm. Erste örtliche Kur vom 26. II. bis 8. III.; zweite vom 12. III. bis 25. III. 1915. Zugleich innere Kur mit Lekutylpillen. Es wurden im ganzen 6 Verbände gemacht und etwa 40 g Salbe verbraucht.

Die erste Photographie stammt vom 26. II., die zweite vom 30. III. 1915. Bisher kein Rückfall. Behandlung ambulant.

10. 55jähriger Mann. Etwa fünfmarkstückgrosses Lupusinfiltrat auf dem rechten Ellenbogen, seit dem 4. Lebensjahr. Ambulante Behandlung vom 15. II. bis 15. III. 1915. Die Photographie stammt vom 26. III. Seitdem ohne Rückfall in Beobachtung.

11. 47jährige Frau. Seit 14 Jahren Lupusinfiltrat der linken Ellenbogengegend, 7 cm lang, 6 cm breit. Die Photographie zeigt das Ergebnis einer vierwöchentlichen Behandlung; in dieser Zeit 8 Verbände. Verbrauch 1 Tube Lekutylsalbe (25 g). Bisher (Juni 1915) ohne Rückfall. Ambulante Behandlung.

12. 12jähriger Knabe. Lupusinfiltrat am rechten Oberarm seit 9 Jahren. Ambulante Behandlung mit 10 Verbänden vom 4. II. bis 14. III. 15. Die Photographie stammt vom 24. III. Einige zurückgebliebene Knötchen reagierten auf eine zweite Behandlung und vernarbten unter der Salbe in 3 Wochen. Seitdem erwies sich eine weitere Behandlung nicht nötig. Der Knabe bleibt in Beobachtung.



13. 16jähriger Knabe. Seit früher Kindheit bestehendes Lupusinfiltrat am linken Unterarm (8,5 cm breit). Anstaltsbehandlung mit Lekutylsalbe vom 6. III. bis 6. IV. 15. Pirquet +. Röntgenuntersuchung der Lungen ergab nur Kalkherd im rechten Hilus. Die Photographie zeigt das Ergebnis der Behandlung vom 12. IV. 15. Nach der Entlassung liess ich ambulant noch eine zweiwöchentliche Kur durchmachen, die ohne spezifische Reaktion verlief. Pat., bisher ohne Rückfall, bleibt in weiterer Beobachtung.

14. 4jähriges Mädchen. Seit 2 Jahren kleines Lupusinfiltrat in der Mitte der rechten Wange. Lekutylbehandlung vom 3. II. bis 24. II. 1915. Photographie vom 6. III. Seitdem ohne Rückfall in Beobachtung.

15. 58jährige Frau. Aufnahme ins Krankenhaus am 1. August 1914. Etwa ein markstückgrosses Infiltrat der Nasenspitze und exulzerierter linker Naseneingang. Zunächst mehrwöchentliche Behandlung mit 10% Pyrogallolsalbe; ohne Reaktion. Ein daraufhin im Krankenhause untersuchtes exzidiertes Stück des Infiltrates bestätigte die Diagnose Lupus. Am 31. Okt. begann die Lekutylsalbenbehandlung. 3 Verbände mit Ausstopfung des linken Naseneingangs bis zum 14. Oktober. Verbrauch etwa 8 g Salbe. Die Lekutylsalbe führte sofort zu einer Zerstörung des Infiltrates. Unter ihr vollzog sich auch die Vernarbung. Die Photographie stammt vom 20. X. 1914. Patientin blieb in Beobachtung. Sie blieb bis jetzt (Juni 1915) ohne Rückfall.

16. 32jährige Frau. Otitis media im 4. Lebensjahr. Seitdem schwerhörig. Lupus seit dem 5. Lebensjahr. Im Jahre 1911 wurde sie von mir 1/4 Jahr mit der Quarzlampe behandelt, dann einige Wochen mit Injektionen mit Jodmethylenblau und verschiedenen Kupfersalzen, später auch örtlich mit Kupfersalben. Sie brach, namentlich wegen der Schmerzhaftigkeit der Injektionen, die Kur ab.

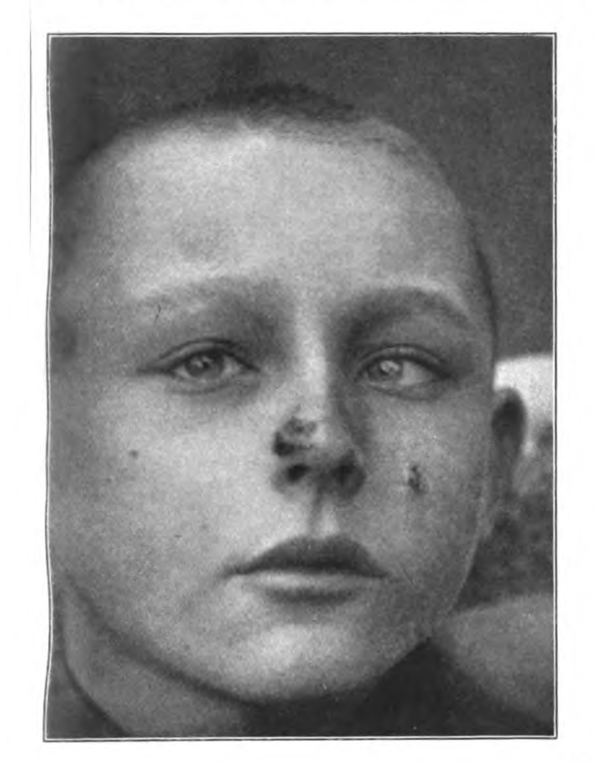
Am 6. März 1915 erschien sie wieder, um sich, veranlasst durch die Erfolge bei anderen Kranken, nochmals einer Kur zu unterziehen. Die beiden Photographien zeigen das Ergebnis fünfwöchentlicher ambulanter Behandlung. Es waren 9 Verbände nötig mit einem Verbrauch von etwa 40 g Salbe. Seitdem ist die Kranke ohne Rückfall in Beobachtung geblieben.

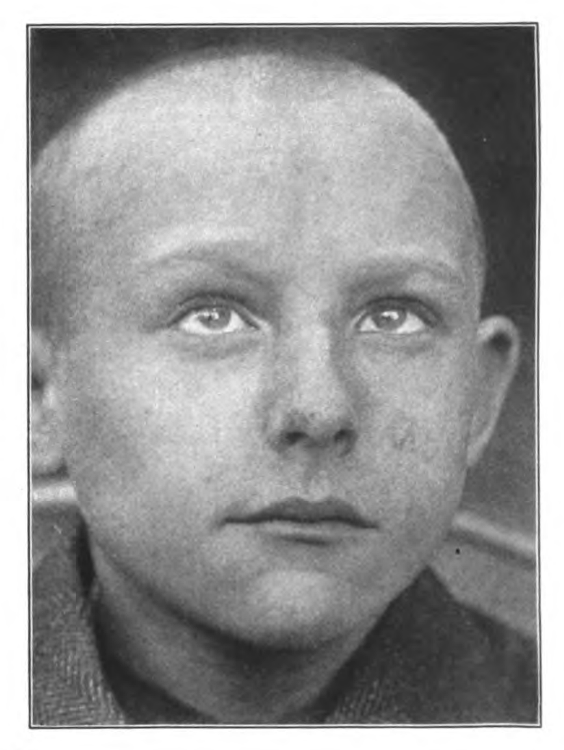
17. 43jährige Frau. Beginnender Nasenlupus. Wahrscheinlich exogene Infektion vor 1/4 Jahr. Nasentamponade mit Lekutylsalbe bei klinischer Behandlung in der Anstalt vom 14. IV. bis 15. V. 1915. Das erste Bild stammt vom 14. IV., das zweite vom 15. V. 15. Nach der Entlassung liess ich in ambulanter Behandlung nochmals eine Lekutylkur vornehmen, etwa 2 Wochen lang. Seitdem ist sie, bisher ohne Rückfall, in Beobachtung geblieben.

Berichtigung.

In der Kronbergerschen Arbeit: „Lungentuberkulose und Lungenphthise" etc. (Brauers Beiträge zur Klin. d. Tub. Bd. XXXIII, Heft 4) muss es in der Erklärung der Abbildungen statt Tafel III und IV heissen: Tafel XXIX und XXX. — Ausserdem ist das auf Tafel XXXII in Fig. 5 abgebildete Präparat nicht nach Giemsa gefärbt, sondern mit Hämatoxylin-Eosin.







Fall 1.





Fall 2.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.






Fall 3.




Fall 4.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.







Fall 5.

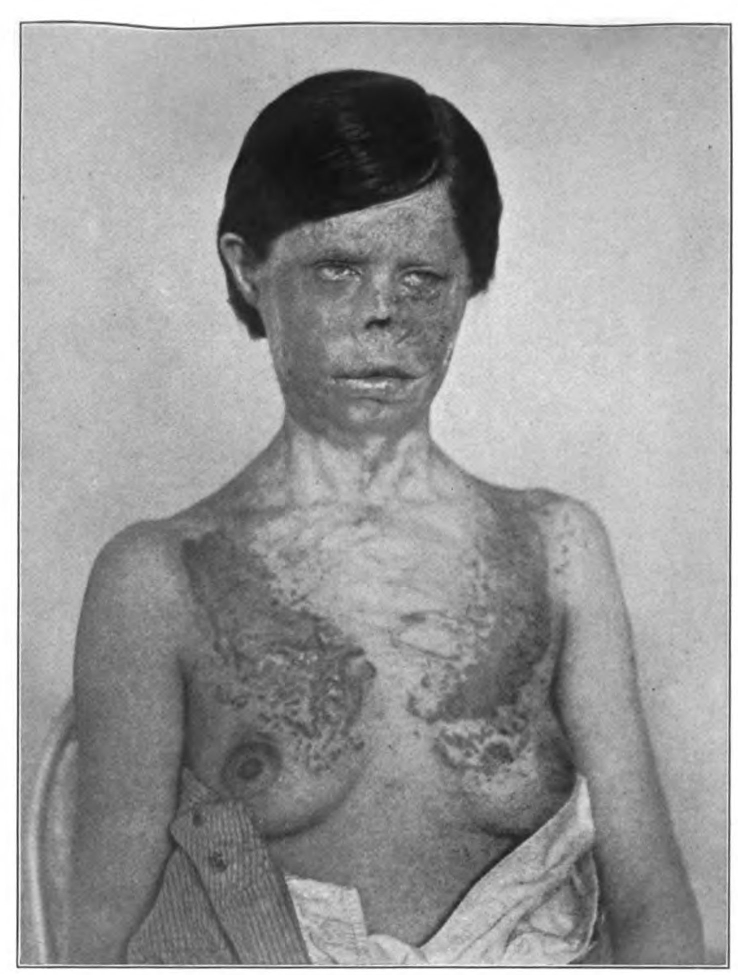


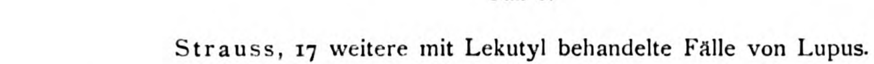


Fall 5.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



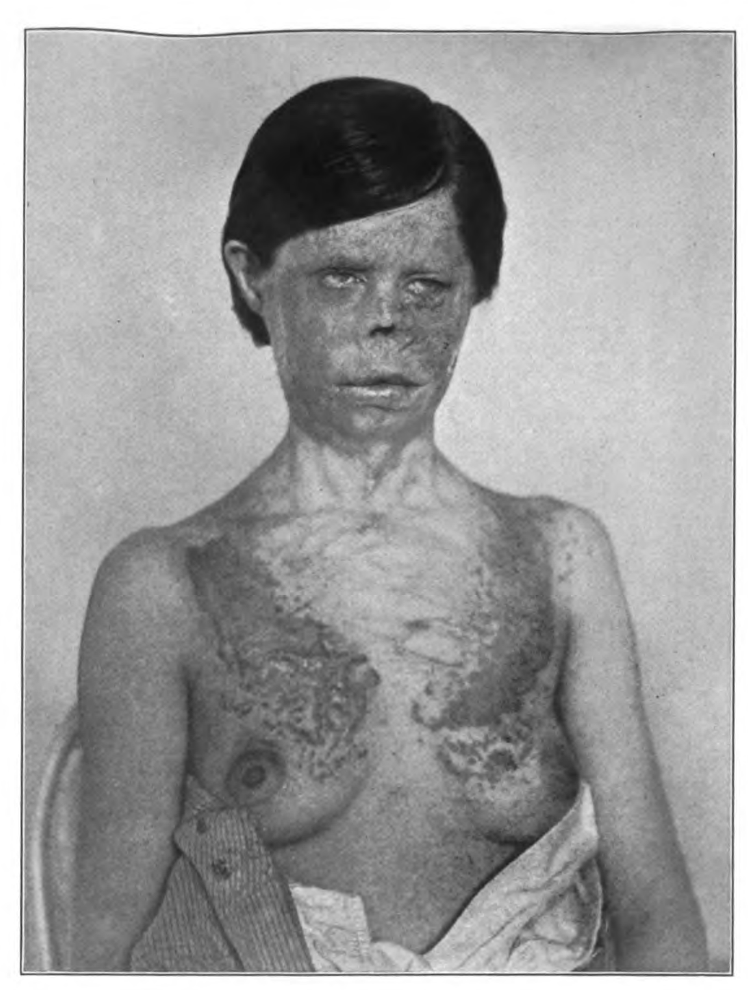


Fall 6.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



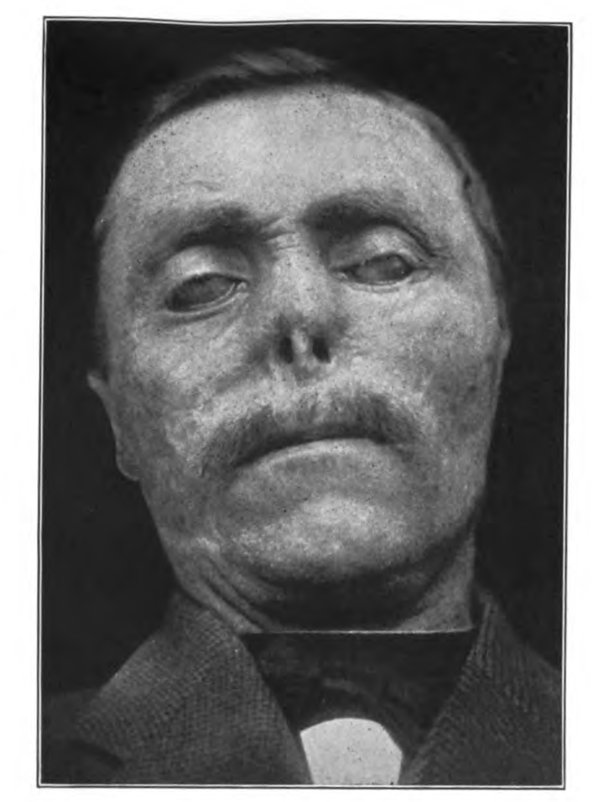


Fall 6.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

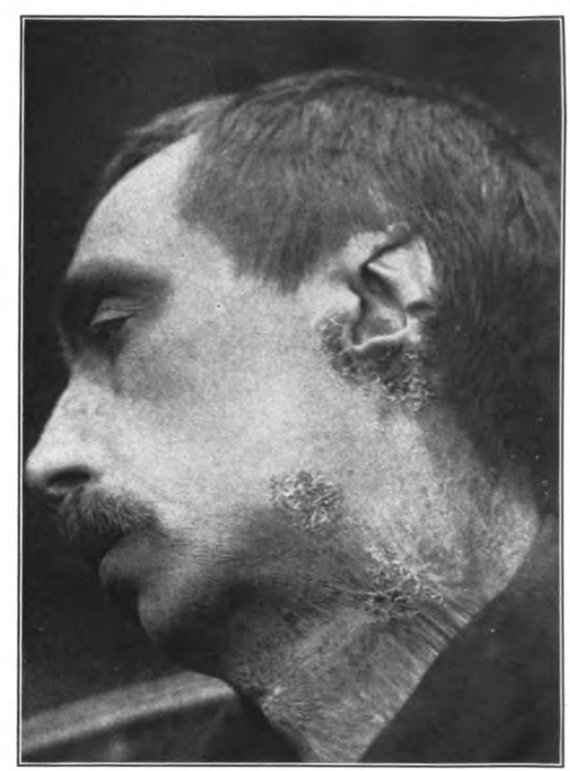
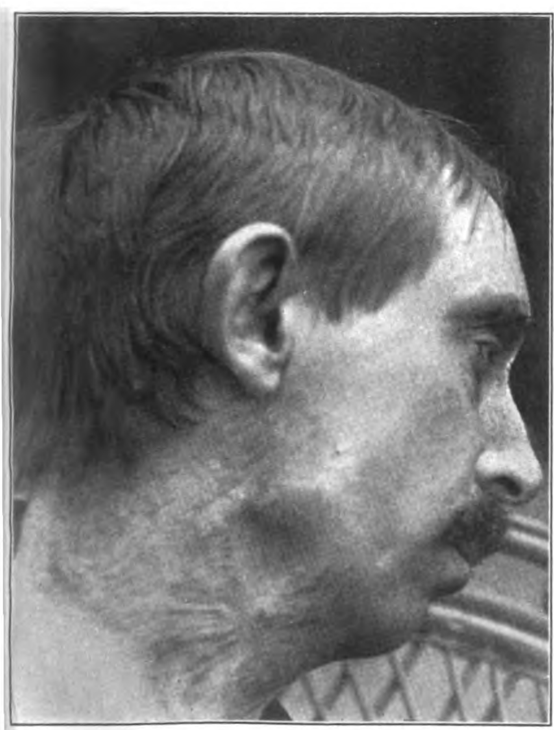
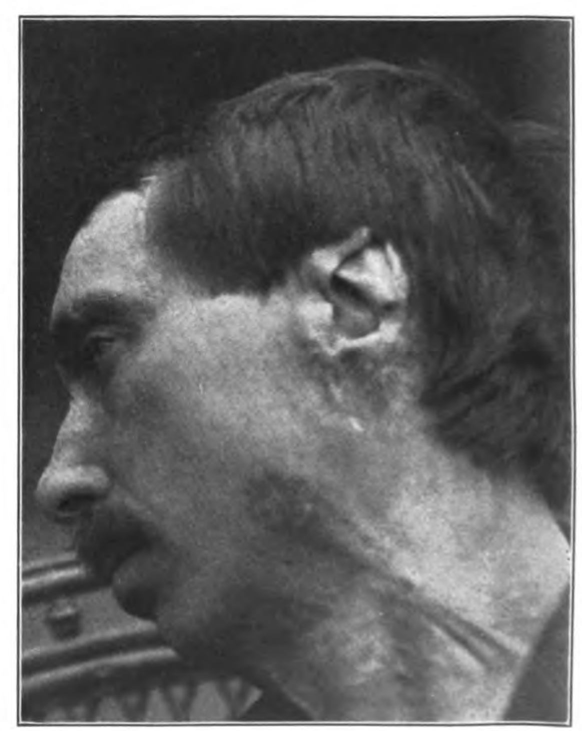




Fall 7.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Fall 8.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



Fall 9.




Fall 11.

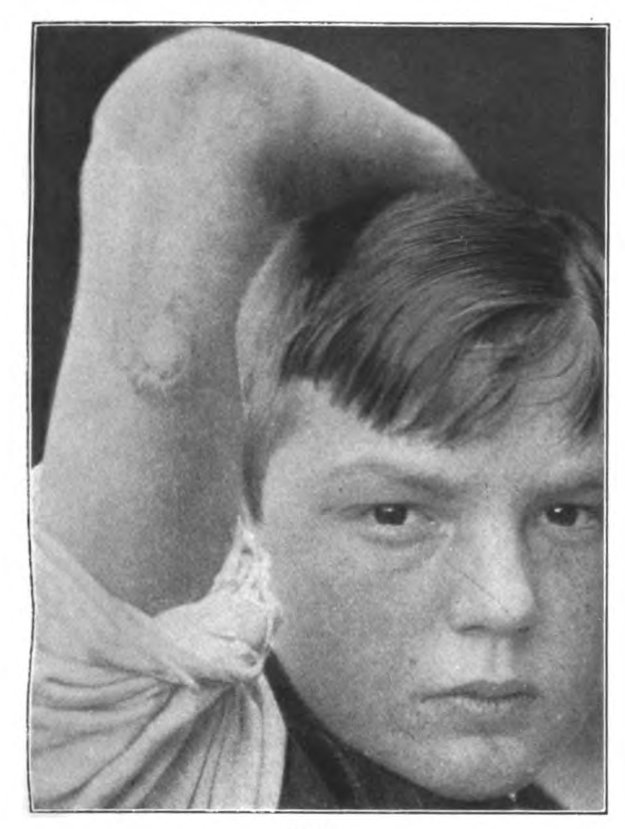


Fall 9.



Fall 10.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.



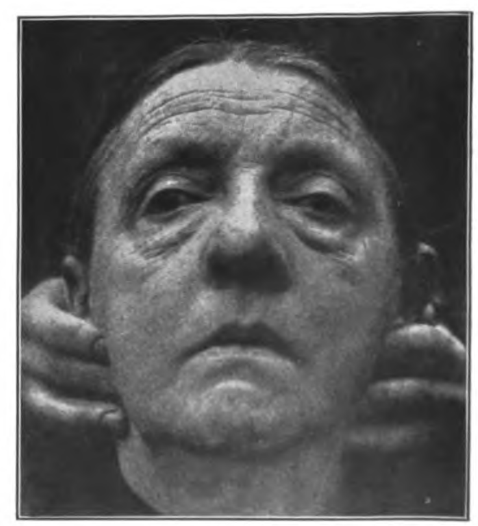
Fall 12.



Fall 13.



Fall 14.



Fall 15.

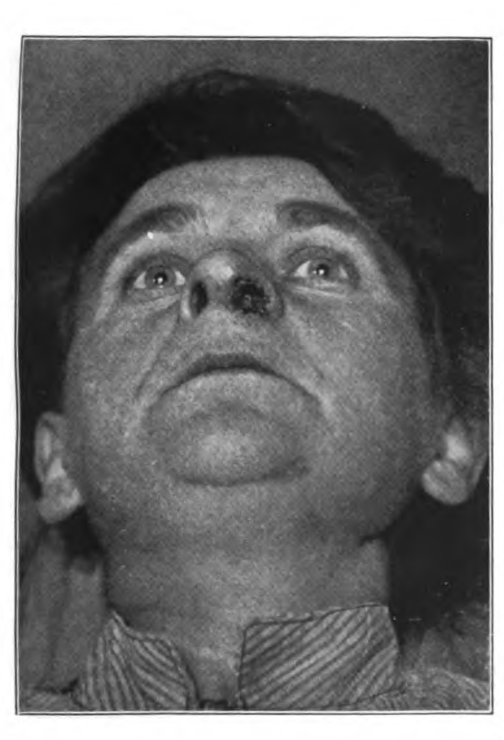
Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

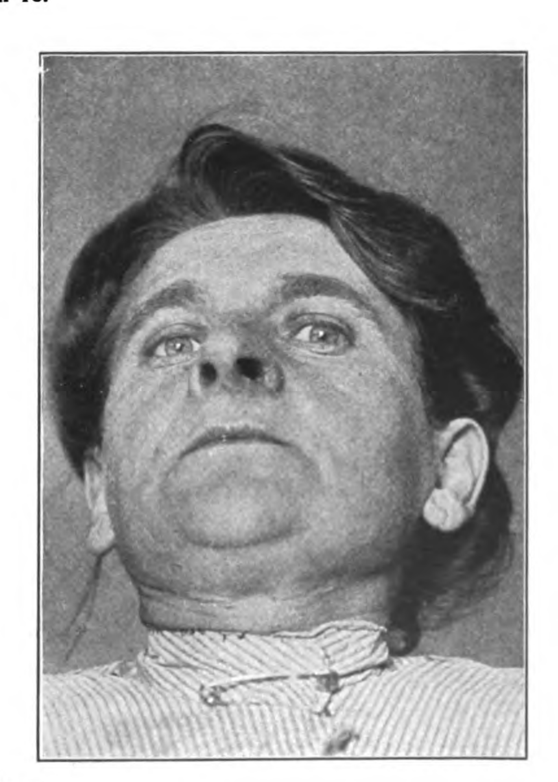
Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.





Fall 16.





Fall 17.

Strauss, 17 weitere mit Lekutyl behandelte Fälle von Lupus.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



Aus dem Institut für experimentelle Therapie und Immunitätsforschung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.
(Leiter: Prof. Dr. H. Much.)

Eine Analyse der Immunität bei chirurgischer Tuberkulose und der Einfluss nicht spezifischer physikalischer Massnahmen auf den Immunitätszustand.

Von

Dr. Wilhelm Müller,

zurzeit Sekundärarzt am Sanatorium Schatzalp-Davos (Leiter: Chefarzt Dr. Lucius Spengler).

Nachdem es gelungen ist mit Hilfe der Partialantigene einen rechnungsmässigen Einblick in den Immunitätszustand des Körpers zu erhalten, sind bei den verschiedensten Erkrankungen und an den verschiedensten Anstalten Untersuchungen und Heilungsversuche unternommen worden, welche durch Immunitätsmittel die Immunität zu beeinflussen versuchten. Es kam nun darauf an, einmal eine ganz neue Fragestellung aufzuwerfen, nämlich die: „Wie wird die Immunität durch Mittel beeinflusst, die nachgewiesenermassen in vielen Fällen für die Tuberkulose-Heilung günstig wirken, die aber als solche mit den eigentlichen Immunitätsmitteln in keiner Beziehung stehen?"

Unzweifelhaft spielt das Licht bei der Heilung gewisser Tuberkuloseformen eine bedeutende Rolle; um so anziehender musste es sein, diese Betätigung womöglich rechnungsgemäss zu verfolgen und zu bestimmen. Die Fragestellung war einfach: Über welchen Immunitätsgrad verfügt der Körper vor der Lichtbehandlung und welchen zeigt er nach deren Einwirkung?

Daraus ergab sich aber eine Reihe anderer Fragen, vor allem die, wirkt das Licht unmittelbar oder mittelbar, d. h. kann eine Heilung durch Licht erfolgen auch ohne dass der vorherige schlechte Immunitätszustand verbessert wird, oder geht die Besserung durch



Lichtbehandlung Hand in Hand mit der Zunahme der Immunitätskräfte?

Und fernerhin: wirkt das Licht vielleicht gar nicht als solches, sondern lediglich dadurch, dass es vorhandene Immunitätskräfte steigert und fehlende bildet? Wäre das letztere der Fall, dann würde es also nur die spezifischen Immunitätsmittel unterstützen oder ersetzen, indem es schwache Teilabwehrkörper (Partialantikörper) verstärkt und fehlende neu bildet. Begreiflicherweise ist die Beantwortung dieser Frage von ungeheuerer Tragweite.

1. Gelangen wir dadurch zu einem Einblick in den Vorgang der Lichtwirkung auf die Tuberkuloseansteckung und

2. können wir dadurch möglicherweise die Lichtwirkung messen und

3. endlich können wir sie auch für unsere Heilbestrebungen auf diesem Wege abstufen, verstärken oder abstellen.

Diesem aufgestellten Programme gemäss habe ich Untersuchungen, vor allem bei chirurgischer Tuberkulose, angestellt, deren Ergebnisse ich für diejenigen, die in diesen Zeitläuften nur wenig Zeit zum Lesen haben, kurz vorweg nehmen will, um sie dann an einer Reihe von Einzelaufzeichnungen zu erhärten.

Bei der ungeheueren Verschiedenheit, mit welcher der einzelne Mensch auf Heilmittel reagiert, ist es schwer, allgemein gültige Gesetze für die Wirkungsweise eines bestimmten Heilfaktors aufzustellen. Wir wissen, dass bei jeder Krankheit eine Unsumme von Heilmitteln, spezifischen und unspezifischen, in Betracht kommen und das Experiment hat jeweils zu entscheiden, welchem dabei der Hauptanteil zukommt.

Bei unseren Versuchen haben wir die Intrakutanreaktion mit Tuberkulosepartialantigenen als vorzüglichste Methode zur Messung des Immunitätsgrades vor und nach Einwirkung von Tuberkuloseheilmitteln befunden. Die Methode ist eine rein spezifische, d. h. wir messen die Immunitätskräfte des Körpers mit Mitteln, die nur auf die betreffende Krankheit und auf keine andere eingestellt sind, und machen dabei die auffallende Beobachtung, dass das Heer von Heilmitteln gegen die Tuberkulose, insbesondere bestimmte Lichtgattungen, auf dem Wege der Immunität — dies muss aufs nachdrücklichste betont werden — zur Wirkung gelangt. Der Beweis für diese bedeutungsvolle Tatsache liegt

> in der Steigerung der Intrakutanreaktion bei Hand in Hand gehender klinischer Besserung.

Wir messen also die Immunität und stellen an Hand einer grösseren Anzahl von Einzelbeobachtungen fest, dass diese bei der chirurgischen Tuberkulose nicht nur durch spezifische Mittel, sondern auch durch

andere Massnahmen, wie ganz besonders durch Einwirkung gewisser Strahlengattungen in günstiger Weise beeinflusst wird. Wie aus den Versuchen ersichtlich ist, kommen vor allem die hervorragend günstig auf den Verlauf der Tuberkulose einwirkenden Lichtstrahlen, das Röntgen- und Quarzlicht und ganz besonders das natürliche Sonnenlicht in Betracht.

An Krankenanstalten, Lichtinstituten, am Meere und im Hochgebirge sind diese Heilmethoden schon lange bekannt und wir sind nunmehr auch imstande, genau anzugeben, auf welchem Wege sie die klinische Besserung herbeiführen. Alle diese Massnahmen, gleichgültig wie sie zur Anwendung kommen, müssen direkt oder indirekt in Beziehung zu den Grundabwehrkräften des Körpers treten. Ohne diese Berührung mit der Immunität ist eine Heilung nur vorübergehend. Hier liegt der Kernpunkt jeder gegen Infektionskrankheiten geführten Therapie. Fehlt dem Körper die Möglichkeit zur Hebung jener Abwehrkräfte, oder vermag der Arzt keine Mittel zur künstlichen Beeinflussung der Immunität zu finden, so ist jede Therapie umsonst; klinische Erfolge sind oft trügerisch, das beweisen die so häufig eintretenden unvorhergesehenen Rezidive. Eine genaue Analyse des Immunitätszustandes vermag allein Aufschluss über den Wert der verschiedenen Heilmethoden sowie über das Rüstzeug des Organismus und sein voraussichtliches Verhalten gegenüber neuen Ansteckungen zu erteilen.

Die oben angeführten Lichtarten haben in manchen Fällen ausgezeichnete Erfolge bei der Heilung der chirurgischen Tuberkulose gehabt; zumeist geht damit Hand in Hand eine erhebliche Verbesserung der Immunität schon nach wenigen Wochen. Dies offenbart uns die mit spezifischen Mitteln sorgfältig abgestufte Innerhautreaktion (Intrakutanreaktion). Nicht immer gelingt es durch Lichteinwirkung die Immunität zu heben oder überhaupt erst zu erzeugen. Hier gilt es die vornehmste Aufgabe des Arztes, nämlich die Brücke zwischen klinischer Methode und der Immunität des Körpers zu schlagen und dies gelingt ihm nur mittels biologischer Messarten, die z. Zt. durch keine andern Massnahmen besser gewährleistet werden, als durch die zuverlässige Intrakutanreaktion. Die Technik ihrer Handhabung ist bekannt, bei weitem ungenügend jedoch die Kenntnis von ihrer hohen biologisch-diagnostischen Leistungsfähigkeit in bezug auf die Analyse der Immunität.

Wir konnten nachweisen, dass eine Zunahme der Immunitätskräfte nicht nur im allgemeinen, sondern auch im speziellen messbar ist, mit anderen Worten, wir sind imstande, den Effekt der Licht-

8*



behandlung auf die Teilabwehrkräfte des Körpers zahlenmässig zu bestimmen. Bisher war es wohl möglich, das Röntgenlicht als solches zu messen, nun besitzen wir auch einen Massstab für die therapeutische Ausbeutung des Körpers, für seine Fähigkeit, beispielsweise Lichtenergie in Immunitätsenergie umzuwandeln. Welche Vorteile eine genaue Messbarkeit der Immunkräfte verspricht, ist ohne weiteres klar.

1. Eine Analyse der Immunität ist in jedem Stadium einer tuberkulösen Erkrankung möglich. Dadurch stellen wir fest, ob der Körper genügend Teilabwehrkräfte gegen seine Krankheit besitzt oder nicht. Unsere Versuche beschäftigen sich mit chirurgischer Tukerkulose. Auch die innere Tuberkulose sowie wahrscheinlich die meisten Infektionskrankheiten, namentlich alle chronisch verlaufenden, sind auf diese Weise einer Immunitätsanalyse zugänglich.

2. Die Intrakutanreaktion (in weniger zuverlässiger Weise auch die Komplementbindung) ermöglicht die Entscheidung der Frage, welche Heilmittel überhaupt einen Einfluss auf die Immunität haben. Die Resultate unserer Versuche werden zeigen, dass scheinbar ganz unspezifische Immunitätsmittel, wie chirurgische Massnahmen, allgemein kräftigende Therapie, vor allem aber das Licht die spezifischen Teilabwehrkräfte in ausgezeichneter Weise zu vermehren geeignet sind. Die Beurteilung eines klinischen Erfolges bei Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten chronischer Natur erfährt durch unsere Versuche wesentlich neue Gesichtspunkte, indem sie nur dann Wert auf den klinischen Erfolg legt, wenn gleichzeitig eine Förderung der Immunitätskräfte herbeigeführt wird. Das immunbiologische Denken wird den Kliniker in der Wahl seiner Behandlungsmethoden bestimmen und der Therapie neue Wege und Ziele weisen.

3. Ist es solchermassen gelungen, beispielsweise bei chirurgischer Tuberkulose, mit Hilfe der Intrakutanreaktion diejenige Art der Bestrahlung zu finden, welche bestimmte Teilabwehrkräfte verstärkt und schlummernde weckt, dann sind uns dadurch auch die Mittel in die Hand gegeben, je nach Ausfall der anfänglichen, sowie der darauf folgenden späteren Innenhautmessproben die Lichtwirkung bei unseren Heilbestrebungen in exakter Weise abzustufen. Bei langsamer Zunahme der Teilabwehrkörper werden wir für entsprechend stärkere, bei rascher Zunahme hingegen eher für vorsichtige Bestrahlung Sorge tragen.

Unsere Feststellungen beschränken sich auf das Messen der Immunität nach Einwirkung der verschiedensten Behandlungsmethoden auf die chirurgische Tuberkulose und tun vor allem dar, welch ausgezeichneten Einfluss bestimmte Lichtgattungen auf die Immunkräfte



des Körpers haben. Die Einzelheiten sind aus den Versuchen zu ersehen. Sie skizzieren das neue Arbeitsfeld und regen zur Erforschung einer zweckmässigen Abstufung der Lichttherapie an. Selbstverständlich ist zur Aufstellung allgemein gültiger Regeln noch tüchtiges Arbeiten auf diesem Gebiete erforderlich. Ich selbst prüfe z. Zt. den Einfluss des Höhenklimas, speziell der natürlichen Höhensonne auf den Immunitätszustand bei Lungentuberkulose, nachdem ich auf die überraschende Zunahme der Immunität durch natürliches Sonnenlicht in der Ebene aufmerksam geworden bin. Leider machte der Ausbruch des Krieges diesen Versuchen, die am internationalen Gesundheitsamt in Jerusalem fortgesetzt werden sollten, ein jähes Ende.

Über die Technik der Intrakutanreaktion lasse ich mich an dieser Stelle nicht näher aus, die Arbeiten von Much, Deycke und Altstaedt enthalten darüber alles Notwendige.

Ich arbeitete mit folgenden Verdünnungen der Partialantigene:
M. Tb. A. 1:10 Million., 1:100 Million., 1:1 Milliarde, 1:10 Milliarden.
M. Tb. F. 1 : 10 000, 1 : 100 000, 1 : Million, 1 : 10 Millionen.
M. Tb. N. 1 : 1000, 1 : 10 000, 1 : 100 000, 1 : 1 Million.

Erfolgt eine deutliche Reaktion bei intrakutaner Injektion von 0,1 ccm eines der Partialantigene in seiner höchsten Konzentration, so wurde dies mit einem schraffierten Quadrat versinnbildlicht; eine Reaktion auf eine nächstfolgend stärkere Verdünnung wurde mit 2 Quadraten usw. bezeichnet. Die Komplementbindung ist nicht regelmässig gemacht worden, da sie zu wechselreiche Resultate gibt; auch bei Kindern und kachektischen Individuen wurde von ihr abgesehen. Besonders lebhafte Reaktionen sind intensiv schwarz umrandet.

Bei mittlerer Beantwortung eines Tuberkulösen auf die verschiedenen Partialantigene entsprechen sich folgende Verdünnungen:

M. Tb. A. 1 : 10 Millionen,
M. Tb. F. 1 : 10 000,
M. Tb. N. 1 : 1000.

Gegen die Fettsäure-Lipoid- und die Nastinantigene bilden die chirurgisch Tuberkulösen im allgemeinen mehr Abwehrkörper, als gegen die Albumine; man muss demnach hier in erster Linie bei der Therapie auf eine Vermehrung der Eiweissantikörper bedacht sein.

In einigen Fällen traten trotz sorgfältigster intrakutaner Einverleibung der Antigene Allgemeinreaktionen, wie Fieber, Herdschmerzen und Erbrechen auf, namentlich bei Kindern, die überhaupt viel stärker reagieren, als Erwachsene und bei denen auch die Zunahme der Immunität rascher erfolgt.



Als Datum für die graphische Darstellung wurde jeweils der Tag der Ablesung, deren Termin ein ganz bestimmter ist, gewählt. In einzelnen Fällen eilte die Immunitätsverbesserung dem klinischen Erfolge voraus; dies ist immer ein gutes prognostisches Symptom.

1. 24 Jahre. ♂.

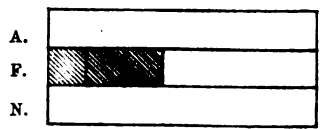
Klinische Diagnose: Tbc. pulmonum, laryngis, Columnae vertebralis, Abscessus congestionis partis iliacalis sin.

Therapie: Allgemeine; häufig Röntgenbestrahlung.

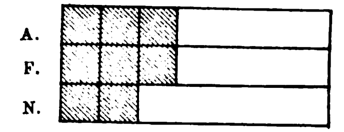
Immunität: Bedeutende Veränderung des Intrakutantiters von Tb.A. u. N.

Intrakutanreaktion:

1. 13. V.



2. 3. VI.



2. 17 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Spondylitis tbc.; Abscessus congestionis.

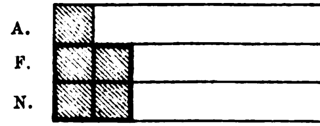
Therapie: Punktionen, Injektionen mit Jodoformglyzerin; Bestrahlungen mit Röntgenlicht. Häufiges Ablassen dünnflüssigen Eiters.

Subjektives Befinden: Dauernd schlecht.

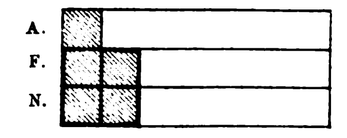
Immunität: Trotz energischer physikalisch-chirurgischer Massnahmen keine Tendenz zur Verbesserung der zellulären und humoralen Immunität.

Intrakutanreaktion:

1. 13. V.



2. 2. VI.



Komplementbindung:

A.
F.
N.
Tu.

A.
F.
N.
Tu.

3. 5. VII.

A.
F.
N.

3. 26 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis tbc. dextra.

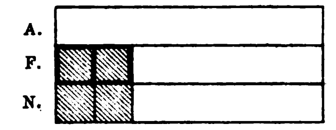
Therapie: Extensions- und Gipsverband.

Immunität: Geringe Neigung zur Steigerung des Intrakutantiters für Tb.N. und Tb.A.

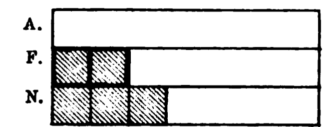
Klinischer Erfolg: Langsame, geringe Besserung.

ntrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

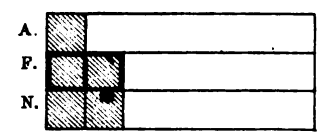
1. 13. V.



2. 10. VI.



3. 15. VII.



4. 16 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. metacarpi sin. II.

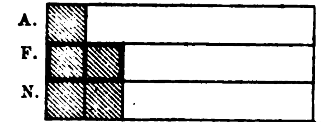
Therapie: Jodoformglyzerininjektionen, Exstirpation des Metacarpus II. sin.

Klinischer Erfolg: Während April bis Juli keiner.

mmunität: Trotz Entfernung des erkrankten Mittelhandknochens keine Zunahme des Intrakutantiters, im Gegenteil Abnahme des Eiweiss- und Nastintiters. Die humorale Immunität von Anfang an schlecht.

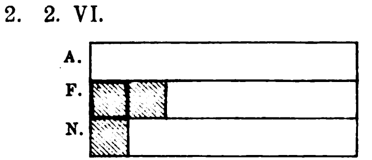
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:**

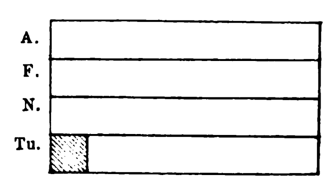
1. 13. V.



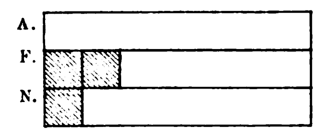
A.
F.
N.
Tu.

2. 2. VI.





3. 8. VII.



5. 20 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis tbc. sin., Oberschenkelabszess. Pat. ist schon 6 Jahre schwer krank, zeigt keine Tendenz zur klinischen Heilung. Kachexie.

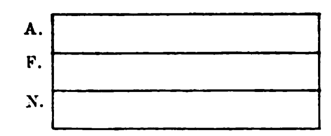
Subjektiver Befund: Dauernd schlecht.

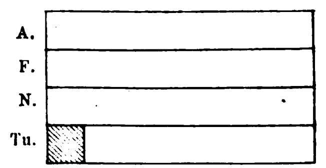
Therapie: Extensionsverband, Inzision und Eiterentleerung.

Immunität: Der Zustand trotzt jeder Therapie, es werden weder zelluläre noch humorale Partialantikörper gebildet.

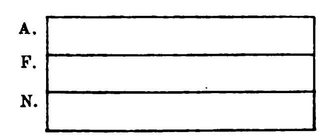
Intrakutanreaktion: Komplementbindung:

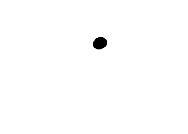
1. 15. V.



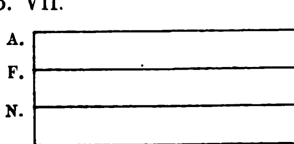


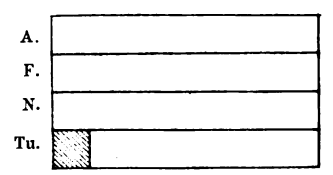
2. 20. VI.





3. 25. VII.





6. 72 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. tibiae sin., Osteomyelitis chronica tbc., Hydrops genus sin.

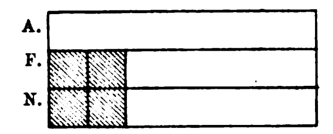
Therapie: Gelenkpunktion; Bestrahlung.

Klinischer Erfolg: Sehr gering.

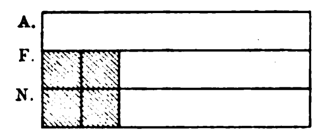
Immunität: Wenig Neigung zur Steigerung des Intrakutantiters.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

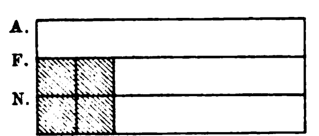
1. 15. V.



2. 20. VI.



3. 27. VII.



7. 38 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. lymphoglandularum bronchialium. Mehrmals Hämoptoë 1907. Als Kind Pleuritis.

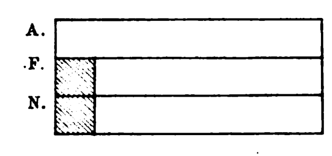
Therapie: Allgemeine Kräftigung. Freiluft- und Liegekur.

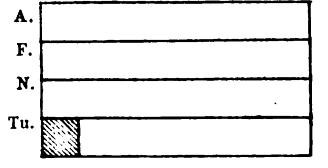
Immunität: Wesentliche Steigerung des Intrakutantiters für Tb.N., geringe Steigerung für Tb.A.

Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

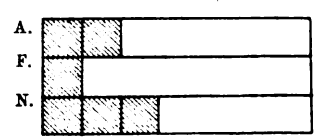
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:**

1. 15. V.

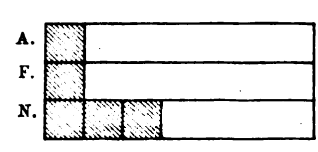


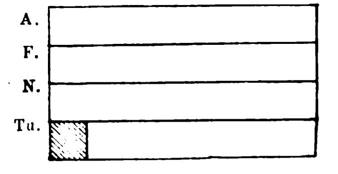


2. 16. VI.



3. 20. VII.





8. 19 Jahre. ♂.

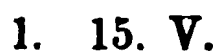
Klinische Diagnose: Coxitis tbc., Abscessus congestionis.

Therapie: Extension, Gehbügel.

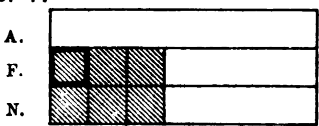
Klinischer Erfolg: Sehr geringe Neigung zu Besserung.

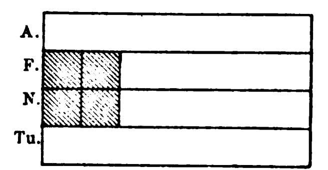
Immunität: Sowohl zellulär als intrakutan fehlen die Albuminantikörper vollständig. Das Immunitätsbild verhält sich sehr stabil, ohne jede Veränderung.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung**

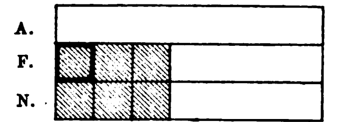


1. 15. V.

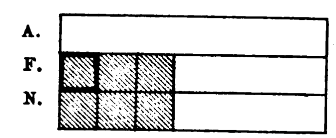




2. 7. VI.



3. 10. VII.



A.
F.
N.
Tu.

9. 24 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis tuberculosa utriusque, Ostitis et Osteomyelitis tbc., Spondylitis. Abscessus congestionis.

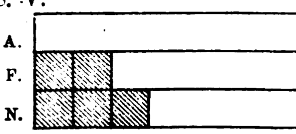
Therapie: Operativ.

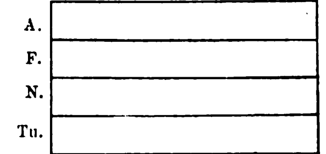
Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

Immunität: Erhebliche Steigerung sämtlicher Titer. Humorale Antikörper fehlen völlig.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:**

1. 18. V.





2. 17. VI.

A.
F.
N.

3. 20. VII.

A.
F.
N.

A.
F.
N.
Tu.

10. 44 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Paranephritischer Abszess. Spondylitis tbc.

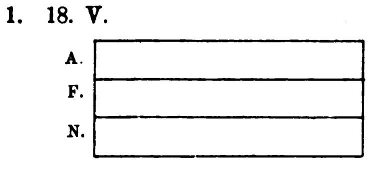
Subjektives Verhalten: Dauernd schlecht.

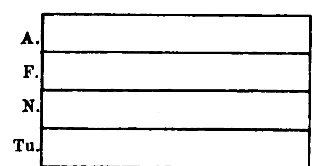
Therapie: Konservativ.

Immunität: Völliges Fehlen jeglicher Partialantikörper.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:**

1. 18. V.

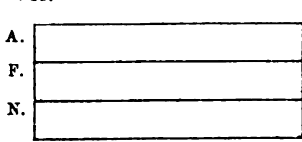




2. 2. VI.

A.
F.
N.

3. 4. VII.



A.
F.
N.
Tu.

11. 24 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. ulnae, tibiae et pedis dextr. Dauernd 38° Temp.

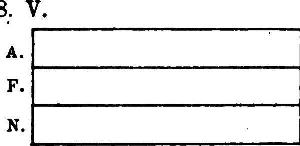
Therapie: Amputatio pedis dextr.

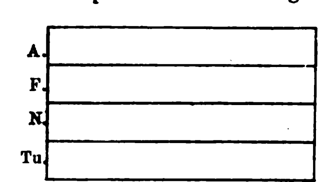
Klinischer Erfolg: Fehlt.

Immunität: Völliger Mangel jeglicher Partialantikörper und ohne alle Zunahme.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:**

1. 18. V.

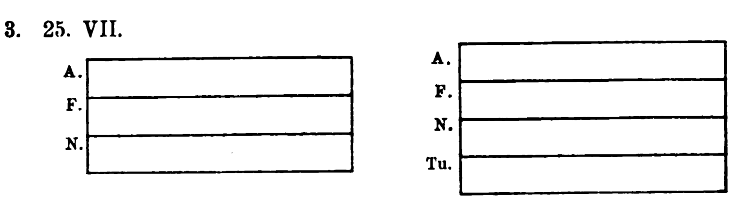




2. 20. VI.

A.
F.
N.

3. 25. VII.



12. 21 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis tbc.; mit Pyocyaneus infizierte Fisteln.

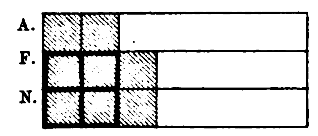
Therapie: Operativ.

Immunität: Das zelluläre Immunitätsbild weist nur geringe Veränderungen auf; humorale Partialantikörper fehlen.

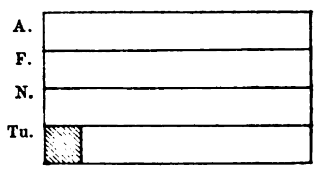
Klinischer Erfolg: Gering.

Intrakutanreaktion:

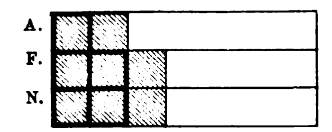
1. 18. V.



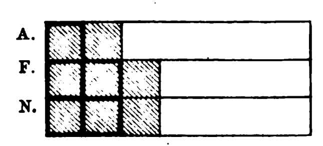
Komplementbindung:

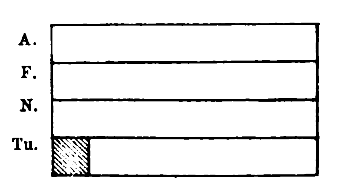


2. 10. VI.



3. 29. VII.





13. 19 Jahre. ♀. Schwester von Nr. 12.

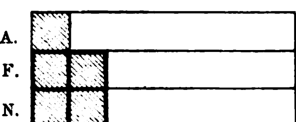
Klinische Diagnose: Gesund.

Sehr auffallend ist die grosse Ähnlichkeit des Immunitätsbildes der gesunden Schwester mit demjenigen des schwer kranken Bruders. Es ist nicht unmöglich, dass familiäre Faktoren in der Beschaffenheit des zellulären Immunitätsbildes eine mitbestimmende Rolle spielen.

Immunität: Bleibt während 2 Monaten gänzlich unverändert.

Intrakutanreaktion:

1. 28. V.



Komplementbindung:

Nicht möglich gewesen.

2. 28. VI.

A.
F.
N.

3. 26. VII.

A.
F.
N.

14. 17 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Spondylitis tbc., Coxitis tbc.

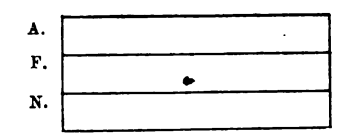
Therapie: Extension, allgemeine Kräftigung.

Immunität: Völliger Mangel an Partialantikörperbildung und irgendwelcher Zunahme.

Klinischer Erfolg: Fehlt völlig.

Intrakutanreaktion:

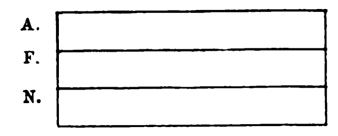
1. 18. V.



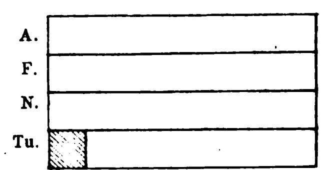
2. 2. VI.

A.
F.
N.

3. 24. VII.



Komplementbindung:



A.
F.
N.
Tu.

15. 3 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Lymphadenitis colli tuberculosa.

Therapie: Bettruhe, Freiluftkur.

Immunität: Keine Vermehrung der zellulären Antikörper.

Klinischer Erfolg: Geringe Besserung.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

1. 20. V.

A.
F.
N.

2. 20. VII.

A.
F.
N.

16. 5 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Lymphadenitis colli tbc.

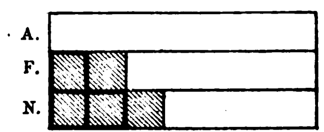
Therapie: Wie bei Fall 13.

Immunität: Abnahme der F.-Antikörper.

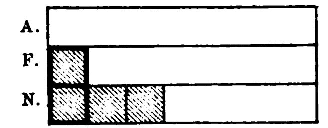
Klinischer Erfolg: Leichte Abschwellung der Lymphome.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

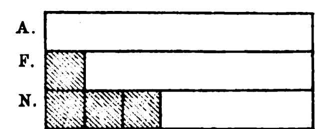
1. 20. V.



2. 24. VI.



3. 24. VII.



17. 9 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Lymphadenitis colli tuberculosa.

Therapie: Bettruhe; Freiluftkur.

Immunität: Bleibt unverändert.

Klinischer Erfolg: Geringe Besserung.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

1. 22. V.

A.
F.
N.

2. 4. VI.

A.
F.
N.

3. 20. VII.

A.
F.
N.

18. 34 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis tbc.

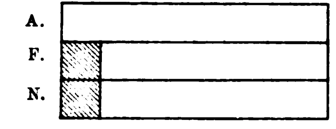
Therapie: Extensionsverband.

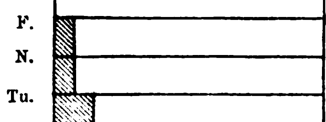
Immunität: Die Immunkörperbildung nimmt bei allen Partialantigenen zu.

Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

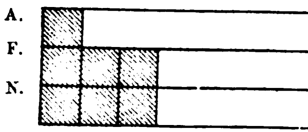
Intrakutanreaktion: Komplementbindung:

1. 23. V.

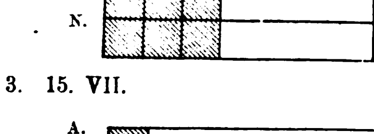


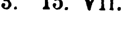


2. 20. VI.



3. 15. VII.





A.
F.
N.
Tu.

19. $2^1/_2$ Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Lymphadenitis colli tuberculosa.

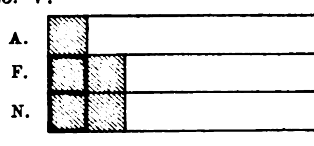
Therapie: Bettruhe, Freiluftkur.

Immunität: Das zelluläre Immunitätsbild erfährt nicht die geringste Veränderung.

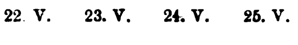
Klinischer Erfolg: Sehr gering.

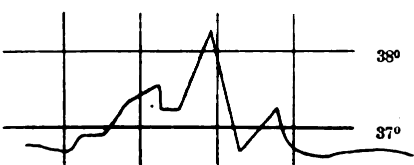
Intrakutanreaktion:

1. 23. V.



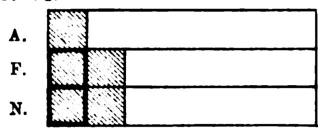
Komplementbindung: Keine.



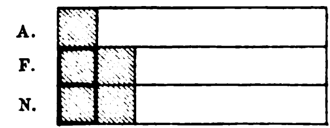


Trotz peinlichster Intrakutanierung trat am Tag darauf leichte Temperatursteigerung auf.

2. 25. VI.



3. 20. VII.



20. 7 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Spina ventosa.

Therapie: Konservativ.

Immunität: In diesem Fall erfolgt deutliche Abnahme der zellulären Albumin- und Nastinantikörper.

Klinischer Erfolg: Leichte langsame Besserung.

Intrakutanreaktion:

Komplementbindung: Keine.

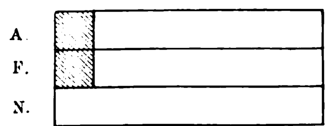
1. 27. V.

A.
F.
N.

2. 20. VI.

A.
F.
N.

3. 20. VII.



21. 9 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Fungus cubiti.

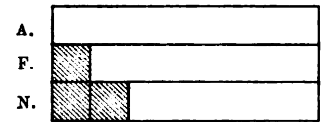
Therapie: Natürliche Sonne, Freiluftkur.

Immunität: Hier haben wir es mit einer eklatanten Steigerung der gesamten zellulären Immunität zu tun. Pat. lag bei schönem Wetter völlig nackt, der Sonne ausgesetzt, im Freien; sein Körper war Ende Juli stark gebräunt.

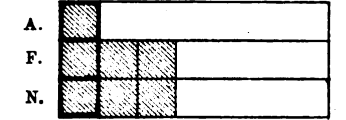
Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

Intrakutanreaktion:

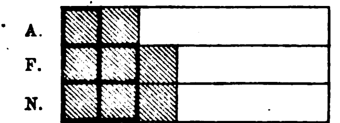
1. 27. V.



2. 25. VI.



3. 27. VII.



22. 11 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. genus.

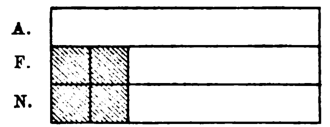
Therapie: Freiluftkur, natürliche Sonnenbestrahlung.

Immunität: Enorme Zunahme sämtlicher Partialantikörper. Es scheint, als ob natürliches Sonnenlicht speziell auf die Bildung der Albuminantikörper von ganz besonders günstigem Einfluss wäre.

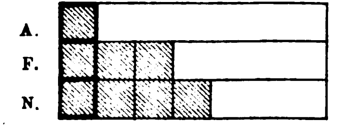
Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

Intrakutanreaktion:

1. 27. V.



2. 22. VI.



3. 25. VII.

A.
F.
N.

23. 9 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Spondylitis tbc.

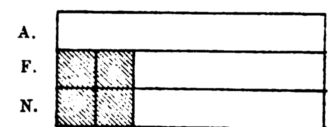
Therapie: Wie bei 22.

Immunität: Starke Zunahme sämtlicher Partialantikörper.

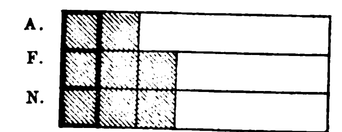
Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

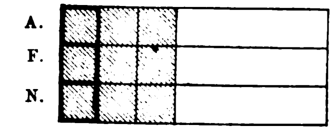
1. 27. V.



2. 22. VI.



3. 26. VII.



24. 10 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Fungus genus.

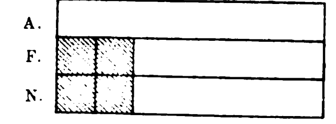
Therapie: Freiluftkur, natürliche Sonnenbestrahlung.

Immunität: Starke Zunahme sämtlicher Partialantikörper, besonders der Eiweissantikörper.

Klinischer Erfolg: Heilung.

Intrakutanreaktion:

1. 28. V.



2. 20. VI.

A.
F.
N.

3. 25. VII.

A.
F.
N.

25. 6 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis tuberculosa.
Therapie: Operation.
Immunität: Abnahme der F.-Antikörper.
Klinischer Erfolg: Fehlt vorläufig gänzlich.
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

1. 28. V.

A.
F.
N.

2. 22. VI.

A.
F.
N.

3. 25. VII.

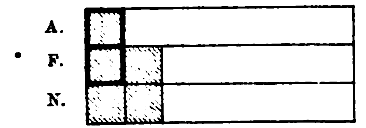
A.
F.
N.

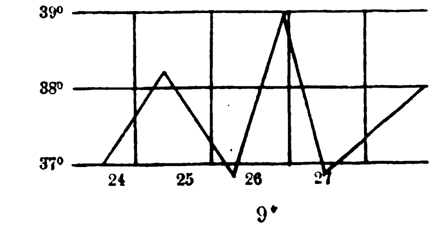
26. 14 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis.
Therapie: Operation.
Immunität: Geringe Abnahme der Antikörper gegen F. und N.
Klinischer Erfolg: Geringe Besserung.
Intrakutanreaktion:

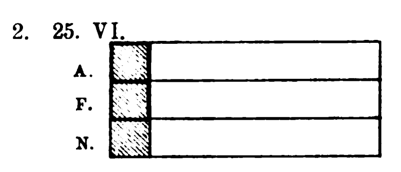
1. 28. V.

A.
F.
N.





2. 25. VI.



Leichte Temperaturerhöhung am Tage nach der zweiten Intrakutanierung.

3. 26. VII.

A.
F.
N.

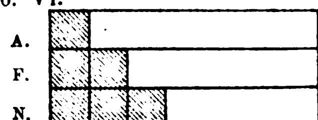
27. 14 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Spondylitis.
Therapie: Streckkorsett.
Immunität: Keine Tendenz zur Veränderung.
Klinischer Erfolg: Besserung.
Intrakutanreaktion:

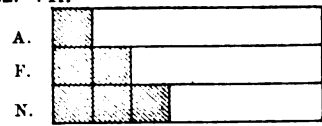
1. 28. V.

A.
F.
N.

2. 26. VI.



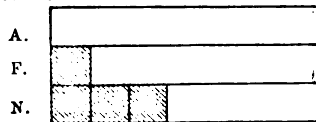
3. 22. VII.



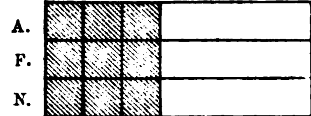
28. 12 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. genus.
Therapie: Sonnenbestrahlung.
Immunität: Starke Zunahme der A.- und F.-Antikörper.
Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

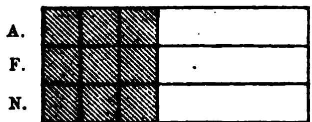
1. 28. V.



2. 25. VI.



3. 26. VII.



29. 26 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Nebenhodentuberkulose.

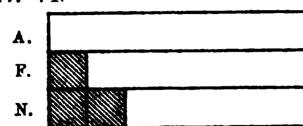
Therapie: Operativ.

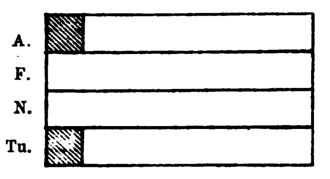
Klinischer Erfolg: Besserung.

Immunität: Zunahme.

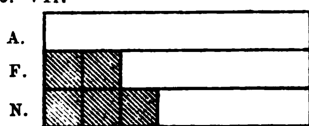
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:**

1. 17. VI.





2. 20. VII.



A.
F.
N.
Tu.

30. 31 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. testis sin.

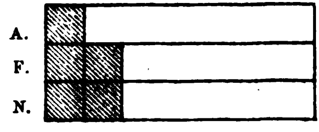
Therapie: Operativ.

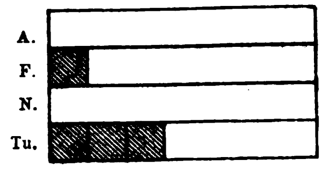
Immunität: Leichte Vermehrung der N-Abwehrkräfte.

Klinischer Erfolg: Geringe Besserung.

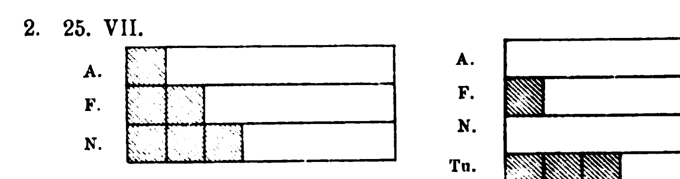
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:**

1. 20. VI.





2. 25. VII.



31. 27 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Ulcus tbc. man. dextr.

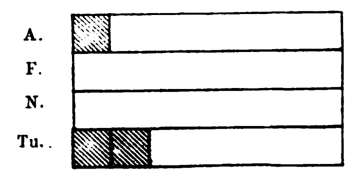
Therapie: Konservativ.

Immunität: Ohne Tendenz zur Veränderung.

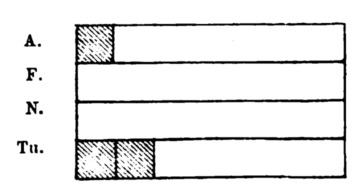
Klinischer Erfolg: Ganz gering.

Intrakutanreaktion:

1. 20. VI.



2. 25. VII.



32. 33 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Lungentuberkulose (schwere kavernöse, einseitige Lungenphthise).

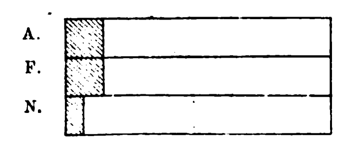
Therapie: Freiluft- und Liegekur, einmalige Injektionskur mit Partialantigenen, artifizieller Pneumothorax (Prof. Brauer, Hamburg-Eppendorf).

Immunität: Deutliche Steigerung des Intrakutantiters für sämtliche Partialantigene.

Klinischer Erfolg: Patient wechselte nach Anlegung des Pneumothorax den Ort und befindet sich zurzeit in Davos im Sanatorium Schatzalp (Chefarzt: Dr. Lucius Spengler), woselbst seine Gesundheit beste Fortschritte macht.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

1. 22. VI.



2. 30. VII.

A.
F.
N.

33. 35 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Spondylitis tbc.
Therapie: Korsett, Bettruhe.
Immunität: Der Typus des sehr lebhaften Intrakutantiters bleibt derselbe.
Klinischer Erfolg: Stationär.
Intrakutanreaktion:

1. 23. VI.

A.
F.
N.

2. 17. VII.

A.
F.
N.

3. 30. VII.

A.
F.
N.

34. 5 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Fungus genus.
Therapie: Bettruhe, Streckverband, Punktion.
Immunität: Zeigt keine Tendenz zur Veränderung.
Klinischer Erfolg: Unwesentlich.
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

1. 23. VI.

A.
F.
N.

2. 25. VII.

A.
F.
N.



35. 3 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Fungus cubiti dextr. Tbc. ossium manus dextr.

Therapie: Schienenverband, Jodoformglyzerininjektionen.

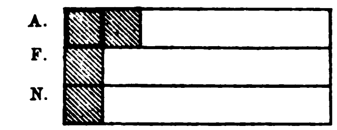
Immunität: Natürliche Sonne.

Der Intrakutantiter erfährt bereits nach 3½ Wochen für alle 3 Partialantigene eine wesentliche Steigerung.

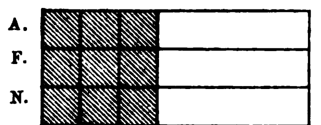
Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

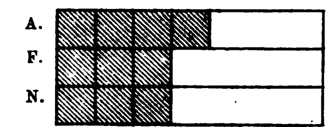
1. 23. VI.



2. 16. VII.



3. 29. VII.



36. 9 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Coxitis tuberculosa, Lymphomata colli.

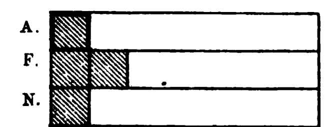
Therapie: Extensionsverband, Inzision der Lymphome.

Immunität: Mässige Steigerung des Intrakutantiters für Tb. A. und Tb. F.

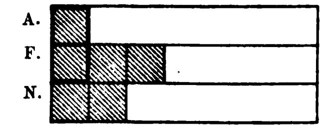
Klinischer Erfolg: Geringe Besserung.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

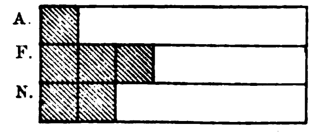
1. 23. VI.



2. 16. VII.



3. 28. VII.



37. 6 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Coxitis tuberculosa.

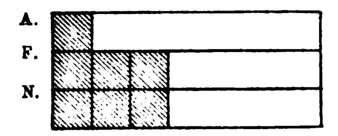
Therapie: Operation.

Immunität: Mässige Steigerung des Titers für F. und N. in den Konzentrationen 1:10000 (F.) und 1:1000 (N.).

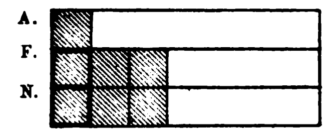
Klinischer Erfolg: Stationär.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

1. 9. VI.



2. 28. VII.



38. 2 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Peritonitis tuberculosa.

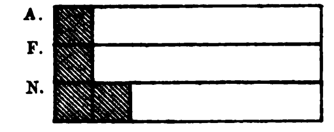
Therapie: Jeden zweiten Tag Einreibungen mit Kaliseife; 2mal täglich 5 ccm Phosphorlebertran, natürliche Sonne.

Immunität: Mässige Zunahme des Titers für A. und F.

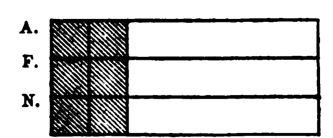
Klinischer Erfolg: Stationär.

Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

1. 9. VI.



2. 28. VII.



39. 5 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Coxitis tuberculosa dextra subsequente abscessu. tbc.

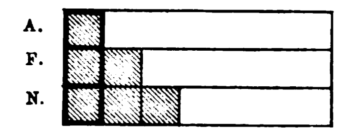
Therapie: Streckverband, Punktion.

Immunität: Der Intrakutantiter bleibt bei allen Partialantigenen gleich.

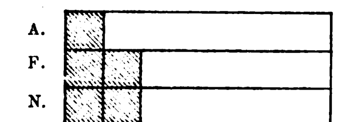
Klinischer Erfolg: Unwesentlich.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

1. 10. VI.



2. 28. VII.



40. 28 Jahre.

Klinische Diagnose: Tbc. pedis sin.

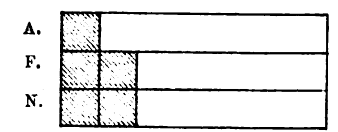
Therapie: Operation.

Immunität: Der Intrakutantiter bleibt unverändert.

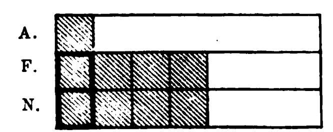
Klinischer Erfolg: Besserung.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

1. 10. VI.



2. 20. VII.



41. 18 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Spondylitis tbc.

Therapie: Orthopädisch.

Immunität: Der Intrakutantiter bleibt bei allen Antigenen derselbe.

Klinischer Erfolg: Leichte Besserung.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

1. 18. VI.

2. 18. VII.

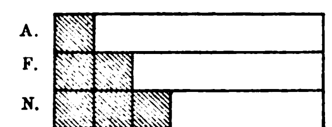
42. **44 Jahre.** ♂.
Klinische Diagnose: Coxitis tuberculosa.
Therapie: Operation.
Immunität: Der Intrakutantiter bleibt bei allen Partialantigenen gleich.
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

1. 24. VI.

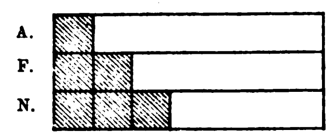
2. 26. VII.

43. **17 Jahre.** ♂.
Klinische Diagnose: Coxitis tuberculosa.
Therapie: Streckverband.
Immunität: Keine Veränderung des Intrakutantiters.
Klinischer Erfolg: Stationär.
Intrakutanreaktion: **Komplementbindung:** Keine.

1. 24. VI.



2. 24. VII.



44. **7 Jahre.** ♀.
Klinische Diagnose: Tuberculosis cubiti sinistri.
Therapie: Seit 8. V. 14 täglich künstliche Höhensonne, d. h. Bestrahlung des Ellenbogengelenks mit Quarzlicht bis 30 Minuten lang.

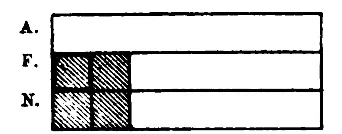
Am 13. VI. 3 mal 6 X auf das Ellenbogengelenk
am 20. VI. 3 mal 6 X " " "
am 28. VI. 3 mal 6 X " " "
am 5. VII. 3 mal 6 X " " "

Immunität: Gewaltige Steigerung des Intrakutantiters bei sämtlichen Partialantigenen.

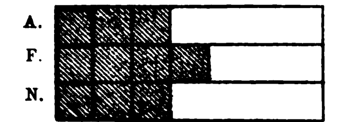
Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung:

1. 10. VI.



2. 10. VII.



45. 24 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tuberculosis lymphoglandularum colli, brachium; Lupus brachii sinistr.; Scrophuloderma cubiti dextri; Fistulae genus dextri.

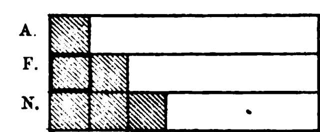
Therapie: Häufige ambulante Bestrahlungen mit Röntgenstrahlen, Quarzlicht und Finsenstrahlen. 1914: Röntgenbestrahlungen.

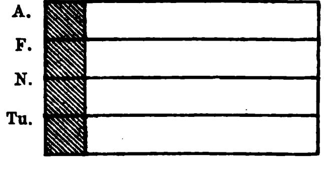
7. I. 4 mal 10 X Hals, 20 X Arm, 20 X Knie,
13. II. 4 mal 10 X Hals, 20 X Arm, 20 X Knie,
20. II. 10 X Knie.
März: 2 mal wöchentlich eine Stunde künstliche Höhensonne,
15. IV. 4 mal 8 X Hals, 4 mal 8 X Knie,
13. V. 3 mal 6 X Hals, 4 mal 8 X Knie,
10. VII. 11 mal 6 X Hals, 20 X Arm, 2 mal 8 X Knie.

Klinischer Erfolg: Wesentliche Besserung.

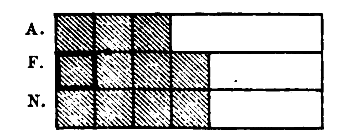
Intrakutanreaktion: Komplementbindung:

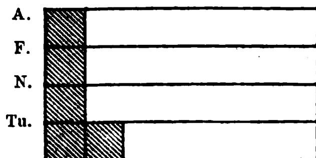
1. 26. V.





2. 15. VII.





46. 28 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Lupus, Tuberculosis ossium.

Therapie: Wöchentlich 3mal künstliche Höhensonne. Häufig Röntgenbestrahlungen.

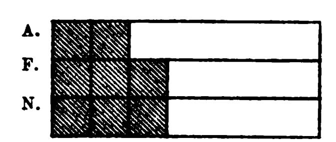
Immunität: Der Intrakutantiter sowie der humorale Titer zeigen während Monaten nicht die geringste Veränderung.

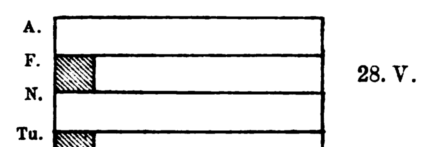
Klinischer Erfolg: Es besteht wenig Tendenz zu Besserung.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung:

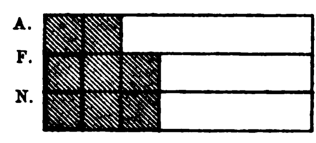
Arm

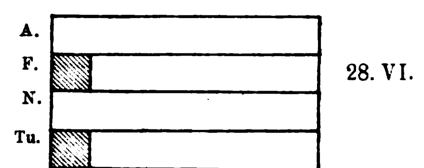
1. 28. V.



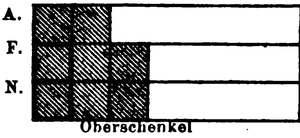


2. 28. VI.





3. 28. VII.



Die Reaktion in der Haut des Oberschenkels ist jedesmal die gleiche wie in der Haut des Armes.

47. 18 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tuberculosis lymphoglandularum colli.

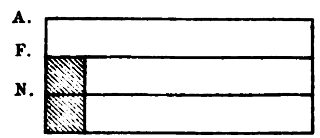
Therapie: Pat. ist seit 1912 in ambulanter Behandlung, wird mit Röntgen- und Quarzlicht bestrahlt. Die Fisteln sezernieren jeweils 24 Stunden nach der Intrakutanierung bedeutend stärker und sind schmerzhaft; es wurde die Haut an verschiedenen Körperstellen auf ihre Reaktivität geprüft.

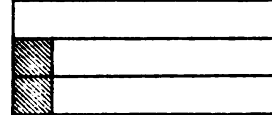
4. IV. Hals 2mal 6 X.

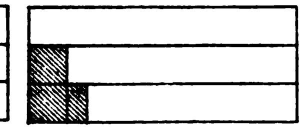
Vom 4. IV. an wöchentlich 40 Minuten künstliche Höhensonne.

18. V. Hals 8mal 6 X,
10. VI. Hals 2mal 6 X,
1. VII. Hals 8mal 8 X,
24. VII. Hals 6mal 8 X.

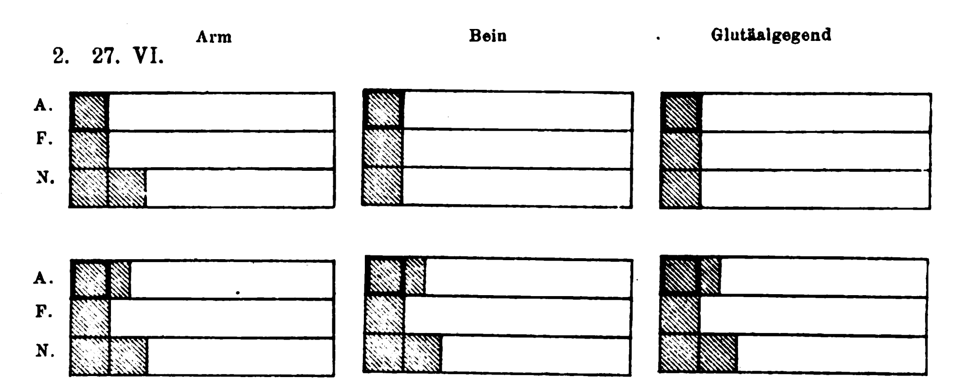
1. 27. V.







2. 27. VI.



47a. Bei diesem Fall fällt die nahezu vollständige Identität der Reaktivität an verschiedenen Körperstellen auf. Der Intrakutantiter steigt für A. und N., aber nur mässig. Humorale Antikörper fehlten bei 3maliger Prüfung vollständig, auch Tuberkulinantikörper.

Der klinische Erfolg war während 3monatlicher Beobachtung kein sehr befriedigender.

48. 19 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Tbc. lymphoglandularum colli, subsequentibus fistulis Tbc. oculi sin.

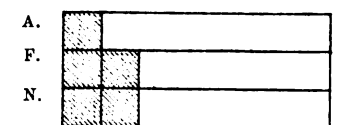
Therapie:

16. IV. l. Halsseite 3mal 8 X, r. Halsseite 1mal 8 X,
23. IV. partielle Erweichung der Drüsen und Inzision,
23. V. l. Halsseite 2mal 8 X, r. Halsseite 2mal 6 X,
2. VI. beide Seiten je 1mal 6 X,
6. VI. bis 6. VII. täglich 20 Minuten künstliche Höhensonne,
4. VII. beide Seiten 5mal 6 X,
20. VII. beide Seiten 1mal 8 X.

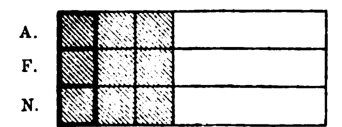
Immunität: Wesentliche Steigerung des Titers für alle 3 Antigene; klinischer Effekt im ganzen besser, die Fisteln persistieren.

Intrakutanreaktion: Komplementbindung: Keine.

1. 4. V.



2. 5. VI.



3. 10. VII.

A.
F.
N.

49. 1½ Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Ubiquitäre Knochentuberkulose, besonders der Mittelhandknochen beider Hände.

Therapie: 3mal wöchentlich Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne 20 Minuten lang.

11. V. linkes Knie 3mal 6 X,
19. V. Kopf 6 X,
25. V. Hände je 2mal 6 X,
3. VI. Stirne 6 X,
6. VI. Hände je 4mal 4 X,
4. VII. linkes Knie 3mal 6 X + 1mal 4 X.

Immunität: Gewaltige Zunahme der Immunität für sämtliche Partialantigene.

Klinischer Erfolg: Völlige Heilung.

Intrakutanreaktion:

1. 9. V.

A.
F.
N.

2. 3. VI.

A.
F.
N.

3. 3. VII.

A.
F.
N.

50. 2 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Spina ventosa metacarp. IV dextr.

Therapie: 25. IV. 2mal 4 X Finger.

Vom 18. VI. ab jeden dritten Tag künstliche Höhensonne ¼ Stunde lang.
17. VI. 4 X Finger.

Immunität: Erhebliche Zunahme sämtlicher Teilabwehrkräfte.

Klinischer Erfolg: Völlige klinische Heilung.
Intrakutanreaktion:

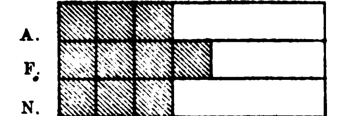
1. 15. V.



2. 15. VI.

A.
F.
N.

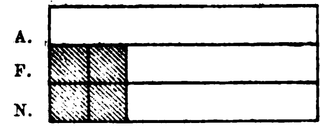
3. 30. VII.



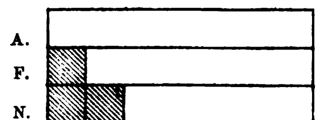
51. 37 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Beiderseitige Nierentuberkulose. Blasentuberkulose.
Therapie: 13. II. 14. Eine Niere exstirpiert. Alle 4 Wochen Röntgenbestrahlungen zu je 8 X. Seit 20. IV. täglich 20 Minuten lang Höhensonne.
Immunität: Keine nennenswerte Veränderung.
Klinischer Erfolg: Keine grosse Tendenz zur Besserung.
Intrakutanreaktion:

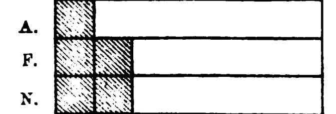
1. 16. V.



2. 16. VI.



3. 8. VII.



52. 23 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Lymphomata tuberculosa an beiden Beinen.

Therapie: Vom 16. II. 14 an täglich 1/4 Stunde künstliche Höhensonne auf beide Beine.

9\. I. Rechtes Bein 5 mal 8 X,
27\. I. „ „ 3 mal 8 X,
13\. II. „ „ 5 mal 8 X,
17\. IV. „ „ 2 mal 6 X,
14\. V. „ „ 3 mal 6 X,
1\. VII. „ „ 3 mal 6 X.

Immunität: Gewaltige Vermehrung sämtlicher Teilabwehrkörper.

Klinischer Erfolg: Völlige Heilung.

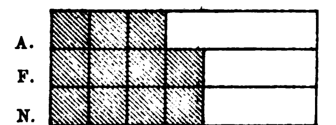
1\. 24. V.

A.
F.
N.

2\. 24. VI.

A.
F.
N.

3\.



53. 60 Jahre. ♂.

Klinische Diagnose: Tbc. pedis sin.

Therapie: 21. II. 4 mal 6 X Fuss
20\. III. 8 X Fuss
25\. IV. 8 X Fuss

Während April bis Juli wöchentlich einmal 1/4 St. künstliche Höhensonne.

Immunität: Ohne Veränderung.

Klinischer Erfolg: Geringe Besserung.

Intrakutanreaktion:

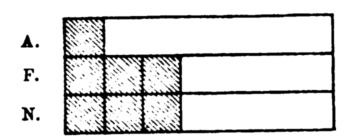
1\. 29. V.

A.
F.
N.

2.

A.
F.
N.

3.



54. 39 Jahre. ♀.

Klinische Diagnose: Offene Tuberkulose der Handknochen der rechten Hand.

Therapie: Jodoformglyzerininjektionen. Von Mai bis Juli 3mal wöchentlich 40 Minuten künstliche Höhensonne.

6. V. 2mal 10 X Hand
1. VI. 2mal 10 X „
1. VII. 2mal 8 X „

Immunität: Wesentliche Zunahme sämtlicher Partialantikörper.

Klinischer Erfolg: Heilung mit Wiedergewinnung völliger Aktionsfähigkeit.

Intrakutanreaktion:

1. 11. V.

A.
F.
N.

2. 10. VI.

A.
F.
N.

3. 11. VII.

A.
F.
N.



125 Fälle periodisch wiederholter, abgestufter Pirquet-Reaktionen während der Heilstättenkur.

Von

Med.-Prakt. **Georg von Salis.**

Mit 2 Kurventafeln.

Seitdem durch die Entdeckungen Robert Kochs die Ätiologie der Tuberkulose festgestellt ist, wurde eine gewaltige Summe von Arbeit auf das Studium dieser Krankheit verwendet.

Es war auch wieder Koch, welcher bei seinen Untersuchungen fand, dass Meerschweinchen bei einer zweiten Einverleibung von tuberkulösem Material anders reagierten, als bei der Erstinfektion und dass zwar wohl tuberkulöse, nicht aber gesunde Meerschweinchen auf Injektion von Tuberkulin (von Koch eingeführtes Präparat, das wohl die Gifte der Tuberkelbazillen, nicht aber lebende Bazillen enthält) reagieren. Damit war die Verwendung des Tuberkulins nicht nur zu therapeutischen, sondern auch zu diagnostischen Zwecken gegeben.

Nun waren in der Begeisterung der ersten Tuberkulinära bei der noch mangelnden Erfahrung bekanntlich vielfach schwere örtliche und allgemeine Reaktionen vorgekommen, welche die neue, mit so vielen Hoffnungen aufgenommene Behandlungsmethode lange Zeit in Misskredit brachten.

Seither wurden von Koch selbst sowie von andern Forschern eine Menge neuer spezifischer Präparate hergestellt, die wir der Kürze halber alle unter dem Sammelnamen Tuberkuline zusammenfassen. Diese sollen, unter Vermeidung zu grosser Dosen, qualitativ günstiger wirken als das Kochsche Alt-Tuberkulin, teils durch Ausmerzung schädlicher Nebenwirkungen, teils durch Abschwächung der verwendeten



Kulturen, teils auch durch Zerlegung in Partialkörper, von denen jeweilen nur einer oder einige verwendet werden sollen usf.

Zum therapeutischen Gebrauch der Tuberkuline bedient man sich meist der subkutanen Injektion. Zur diagnostischen und, wie wir sehen werden, auch zur prognostischen Verwendung dieser Präparate wurde eine Reihe anderer Vorschläge gemacht, welche die örtliche Applikation des Giftes betreffen. Hierher gehört die Ophthalmo-Reaktion von Wolff-Eisner und von Calmette, die perkutanen Methoden von Moro und von Lignières, bestehend in Einreibung einer Tuberkulinsalbe in die Haut, die wohl wenig geübte Rhinoreaktion, die Stichreaktion von Escherich, die allerdings erst von Hamburger als spezifisch erkannt wurde, ferner die durch genaue Dosierbarkeit sich auszeichnende intrakutane Applikation und endlich die Kutanprobe von Pirquets, deren wir uns zu unseren Versuchen bedienten. Der Vollständigkeit halber sei hier übrigens erwähnt, dass Saathoff die Kutanreaktion schon vor der ersten diesbezüglichen Publikation von Pirquets beobachtet hat, doch ist es das Verdienst dieses letzteren Forschers, die nach ihm benannte Probe in die Klinik eingeführt zu haben.

Die Spezifität all dieser Proben, ohne welche sie keinen Wert hätten, wurde freilich von verschiedenen Seiten angefochten, ist jetzt aber wohl allgemein anerkannt, bezüglich der perkutanen z. B. durch die Arbeiten von Dluski und Rudzki. Immerhin muss hier ein Vorbehalt gemacht werden. Es hat nämlich Feer aus seiner reichen Erfahrung eine Reaktion beschrieben, welche von der Kontrolle deutlich verschieden, und dennoch nicht spezifisch sei, er führt sie auf einen nicht spezifischen Bestandteil des Präparates (Bouillon) zurück. Es wäre also demnach immer daran zu denken, dass es eben neben der spezifischen auch nicht spezifische Reaktionen gibt, die vielleicht nicht immer mit Sicherheit von jenen zu unterscheiden sind. Da wir aber immer mit demselben Präparat gearbeitet haben, das nach Dübi auch verdünnt über einen Monat lang haltbar ist, da wir ferner zur Kontrolle die Verdünnungsflüssigkeit verwendet haben, so reduziert sich diese mögliche Fehlerquelle wohl auf ein Minimum.

Die von Pirquetsche Kutanprobe wird folgendermassen angestellt: Auf die gereinigte Haut der Dorsalfläche eines Vorderarms werden in Abstand von etwa 10 cm je ein Tröpfchen Tuberkulin gebracht. Nun wird mit dem von Pirquet eigens zu dem Zweck angegebenen Platinbohrer die Haut erst zwischen den Tröpfchen behufs Kontrolle, hierauf innerhalb der Tröpfchen leicht angerauht.

Die ursprüngliche Kutanreaktion von Pirquets hat dann durch andere Forscher verschiedene, zumal quantitative, Modifikationen

erfahren. So bedienen sich z. B. Ellermann und Erlandsen nicht des von Pirquet angegebenen Impfbohrers, sondern seichter Schnitte von konstanter Länge und Tiefe. Zur Erfüllung des letzteren Postulates ist ein eigens konstruiertes Messer angegeben worden.

Diese kutanen und anderen Tuberkulinproben sollten ursprünglich ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zur Frühdiagnose der Tuberkulose sein. In dieser Beziehung entsprach nun freilich der praktische Erfolg den gehegten Hoffnungen nur in beschränktem Masse. Denn gerade die leicht ausführbare, unschädliche Kutanprobe sowie die noch empfindlichere Stichreaktion Escherichs und Hamburgers, die beide zu Massenuntersuchungen wie in Schulen und Kasernen sehr geeignet sind, haben in Übereinstimmung mit den Arbeiten Naegelis, Burkhardts und anderer gezeigt, dass über 95% der erwachsenen Bewohner unserer Kulturgegenden einmal das tuberkulöse Virus in sich aufgenommen haben und daher die Erscheinung zeigen, die von Pirquet als Allergie bezeichnet hat.

Bei diesem Begriff Allergie müssen wir uns etwas aufhalten. Von Pirquet hatte den Unterschied zwischen der Entwicklung der Pockenpustel, der Erstvakzinations- und Revakzinationspustel genauer beobachtet und ferner die Anaphylaxie (die vermehrte Empfindlichkeit des tierischen Organismus auf wiederholte Einverleibung artfremden Eiweisses im Vergleich zur erstmaligen Injektion desselben Stoffes) sowie analoge Unterschiede bezüglich anderer Infektions- und sonstiger Stoffe studiert und diese veränderte Reaktionsfähigkeit als Allergie bezeichnet.

Dass auch Koch bei seinen Tuberkuloseversuchen an Meerschweinchen analoge Beobachtungen gemacht hatte, haben wir schon erwähnt. Hamburger will in dieser Erscheinung nur eine quantitative, keine qualitative Veränderung sehen und schlägt an Stelle des Wortes Allergie den Ausdruck Hyperergie vor.

Der positive Ausfall der von Pirquetschen Probe beruht nun eben auf dieser Allergie, welche auf gewisse spezifische Körper, sogenannte Antikörper, zurückzuführen ist, die in der Regel vom infizierten Organismus gebildet werden. Geschieht dies nicht oder tritt die Wirkung der Antikörper bei Anstellung der Probe zunächst nicht zutage, ist diese somit negativ, so spricht man von Anergie.

Dieses Ausbleiben der Reaktion kann bedingt sein durch zu starkes Überhandnehmen der in Frage kommenden Infektion (in unserem Falle die Tuberkulose) allein, oder aber in Verbindung mit anderen Krankheiten oder selbst physiologischen Zuständen. Boschkowski nennt Kuhpocken, Masern, Röteln, Scharlach, Diphtherie, Rheumatismus nodosus, Typhus abdominalis, Appendizitis. Mole-

ganow nennt: Masern im Eruptionsstadium, Scharlach in 85%, abgeschwächte Reaktion bei 15% der Fälle, Diphtherie 12,5%, abgeschwächte Reaktion bei 50% der Fälle, ähnlich verhalte sich die Serumkrankheit zur Reaktion. Ein anderer Autor nennt: Masern, Scharlach, Rotlauf, Schwangerschaft nach dem 6. Monat, die Zeit während einer Tuberkulinkur, gewisse latente und inaktive tuberkulöse Zustände, Kachexie.

Im Anschluss an diese Begriffe Allergie und Anergie müssen wir auch einer Erscheinung gedenken, die man als Sensibilisierung bezeichnet. Wird nämlich an einem Individuum, das schon mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen war, die von Pirquetsche Kutanprobe in kurzem Zeitintervall, etwa mindestens 3—4 Tagen, zweimal vorgenommen, so beobachtet man sehr oft, dass auf die zweite Impfung eine stärkere Reaktion erfolgt als auf die erste, ohne dass in der kurzen Zeit eine wesentliche Veränderung des Krankheitszustandes eingetreten sein kann, welche den Unterschied zwischen den Reaktionen erklären würde. Der Grund der stärkeren Reaktion nach der zweiten Impfung muss vielmehr in der zunächst ganz oder teilweise latent gebliebenen Wirkung der ersten Impfung gesucht werden, welche Wirkung man eben als Sensibilisierung bezeichnet.

Der Unterschied zwischen den Reaktionen ist ferner grösser, wenn die zweite Impfung in der Nähe der ersten stattfand (lokale Sensibilisierung), er ist aber sehr oft auch dann unverkennbar, wenn die beiden Impfungen nicht auf derselben Körperhälfte vorgenommen wurden (allgemeine Sensibilisierung). Versuche von Sahli und Dübi zeigen, dass ein Teil des Tuberkulins zunächst am Orte der Applikation bleibt und nur allmählich in den übrigen Organismus abtransportiert wird. Darauf beruhen eben die Impfungen dieser Autoren zu therapeutischen Zwecken. Bei starken Reaktionen kommt es bisweilen bis zur Bildung von Bläschen. Sahli und Dübi impften nun mit dem Inhalt dieser Bläschen weiter und erzielten wieder positiven Pirquet.

Eine der ersten und eingehendsten Arbeiten über die Sensibilisierung stammt von Ellermann und Erlandsen. Diese Forscher wandten die von Pirquetsche Kutanreaktion quantitativ an und wiesen nach, dass Beziehungen bestehen zwischen der Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses und der Stärke der Reaktion. Diese letztere wird aber in sehr verschiedener, unkontrollierbarer Weise durch die Sensibilisierung beeinflusst, was ihre Verwertbarkeit in Frage stellt. Es wird das Beispiel von Pirquets selbst erwähnt, dessen einer, erstgeimpfter Arm viel empfindlicher war, als der andere Arm (lokale Sensibilisierung). Die Verfasser finden an Hand einer Reihe



von Untersuchungen eine universelle Sensibilisierung, da bei wiederholten Impfungen der erstgeimpfte und der andere Schenkel ziemlich genau gleich reagierten.

Die Sensibilisierung ist nach Ellermann und Erlandsen vom vierten Tage nach der Impfung an nachzuweisen. Nach den Verfassern soll in der Regel ein Individuum, das das erstemal negativ reagierte, auch späterhin negativ bleiben.

Doch noch mehr Probleme scheint das Wesen der Reaktion zu enthalten.

So beobachtete Much bei den tuberkulösen Arabern in Palästina Fehlen der Reaktion, was er durch Vorhandensein einer Blutimmunität ohne zelluläre Grundimmunität zu erklären sucht.

Holmgren, der die Reaktion mit dem Verhalten verdünnter Säuren in Löschpapier vergleicht, findet, dass dabei 3 Faktoren oder Gruppen von solchen in Betracht fallen, nämlich erstens die Konzentration des Tuberkulins, zweitens der Antikörperwert und drittens der Resorptionsprozess.

Crowe setzte den Tuberkulinlösungen Eukain zu und konnte dadurch die Reaktion deutlich beeinflussen, so dass er annimmt, dass beim Zustandekommen der Tuberkulinreaktion die Nervenendigungen eine gewisse Rolle spielen.

Hamburger, der sich eingehend mit den Tuberkulinreaktionen beschäftigt hat, stellt folgende Sätze auf:

„1. Die Tuberkulinreaktionen treten nur bei tuberkuloseinfizierten Individuen auf und fehlen bei tuberkulosefreien.

2. Eine positive Tuberkulinreaktion zeigt mit Sicherheit das Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes an.

3. Die Tuberkulinreaktionen haben ferner die Eigenschaft gemeinsam, dass das Maximum ihrer Intensität auf das Ende des ersten oder auf den Beginn des zweiten Tages nach der Applikation fällt.

Zusatz: Gar nicht so selten beobachtet man Spätreaktion, d. h. die Reaktion wird erst nach mehr als 24 Stunden als positiv erkennbar. Diese Spätreaktion, von v. Pirquet „torpide Reaktion" genannt, ist nicht sehr häufig. Sie wird bei der kutanen Applikation noch am häufigsten beobachtet, ebenso häufig fast bei der perkutanen. Sehr selten, wie Wolff-Eisner angibt, bei der konjunktivalen Applikation. Auch bei der subkutanen Injektion sind, wenn die injizierte Dosis relativ gering war, häufig Spätreaktion am Applikationsort beobachtet.

4. Die Intensität aller Tuberkulinreaktionen hängt von Menge und Konzentration des applizierten Tuberkulins ab.



5. Wiederholte Tuberkulinapplikationen rufen oft ein neuerliches Wiederaufflammen der Reaktion an den Orten der vorhergehenden Applikation hervor (Mitreaktion). Auch die Stellen früherer negativer Reaktionen können auf diese Weise positiv werden.

6. Allen Tuberkulinapplikationsmethoden ist gemeinsam, dass ihre einmalige oder öftere Anwendung den Grad der Empfindlichkeit steigert. Es gibt da nur eine Ausnahme und das ist die Injektion sehr grosser Tuberkulinmengen (1 mg und mehr)."

Und weiter die Schlusssätze zur Tuberkulinreaktion:

„I. Das Tuberkulin ist für die tuberkulosefreien Menschen ungiftig:

1. zeigen tuberkulosefreie Menschen selbst auf Injektion sehr grosser Tuberkulinmengen (1 g) niemals Fieber;

2. geben tuberkulosefreie Menschen auf die Injektion $^1/_{100}$ bis 1 mg gar keine lokale Reaktion, auf Injektion von 10 bis 1000 mg eine lokale Reaktion, die hauptsächlich auf die Wirkung des Glyzerins und anderer nicht spezifisch toxischer Substanzen zurückgeführt werden darf;

3. geben tuberkulosefreie Menschen auf kutane, perkutane oder konjunktivale Tuberkulinapplikation keine spezifische Reaktion.

II. Auch wiederholte Tuberkulininjektionen rufen beim tuberkulosefreien Menschen keine Tuberkulinempfindlichkeit hervor.

III. Das Tuberkulin ist für den tuberkuloseinfizierten Menschen ein mehr minder heftiges Gift. Diese Giftwirkung zeigt sich:

1. in der Allgemeinreaktion: $^1/_{10}$ bis 100 mg erzeugten nach subkutaner Injektion bei Menschen, die einen tuberkulösen (aktiven oder inaktiven) Herd in sich tragen, Fieber und Störungen des Allgemeinbefindens. Bei manchen tuberkulösen Individuen genügen zur Entstehung der Allgemeinreaktion relativ geringe Dosen, bei anderen sind dazu grössere Dosen nötig;

2. in der Lokalreaktion: die Anwesenheit von Tuberkulin in den Geweben eines „Tuberkulösen" ruft Entzündungserscheinungen an der betreffenden Stelle hervor. Die Tuberkulinkonzentration, die dazu nötig ist, ist bei verschiedenen Individuen verschieden und kann im Einzelfall „quantitativ" bestimmt werden. Die zur sichtbaren Reaktion nötige Tuberkulinkonzentration schwankt in weiten Grenzen (1:10 bis 1:10000000).

IV. Der Empfindlichkeitsgrad aktiv Tuberkulöser ist gewöhnlich (doch nicht immer) grösser als der inaktiv Tuberkulöser.

V. Ein- oder mehrmalige Einverleibung von kleinen Tuberkulinmengen ruft bei einem aktiv oder inaktiv Tuberkulösen eine Zunahme

des Empfindlichkeitsgrades hervor, auch wenn keine sichtbare Reaktion aufgetreten war.

VI. Denselben Effekt scheinen spontane Reinfektionen zu haben.

VII. Eine Herabsetzung des Empfindlichkeitsgrades findet sich:

1. bei inaktiver Tuberkulose;

2. bei vorgeschrittener Tuberkulose (Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa, chronische allgemeine Tuberkulose);

3. bei vielen akuten Infektionskrankheiten, besonders bei Masern;

4. nach Einverleibung grosser Tuberkulindosen.

VIII. Durch entsprechende Tuberkulinbehandlung lässt sich oft eine echte antitoxische Tuberkulinimmunität hervorufen."

In der Regel fällt die Kutanprobe also positiv aus bei Personen, die früher einmal, wenn auch noch so leicht tuberkulös infiziert waren. Die Reaktion allein sagt uns also, wenigstens bei Erwachsenen, nicht, ob wir eine aktive, der Behandlung bedürftige, oder aber eine latente, vielleicht auch ausgeheilte Tuberkulose vor uns haben. Darin ist man wohl heute so ziemlich einig. Anders verhält sich die Sache bei Kindern. Bei diesen, je jünger sie sind, um so mehr, stellt die Pirquetsche Probe ein wertvolles diagnostisches Hilfmittel dar, da es in den ersten zwei Lebensjahren eine latente Tuberkulose noch kaum gibt, während sie dann mit steigendem Alter an Häufigkeit zunimmt. Verschiedene Forscher, unter anderem Lossen und Wolff-Eisner versuchen mittelst Kombination der kutanen mit der konjunktivalen Tuberkulinprobe aktive und inaktive Tuberkulose voneinander zu unterscheiden. Die Resultate dieser Forscher stimmen aber miteinander nicht überein, überdies ist doch die konjunktivale Reaktion nicht unbedenklich und in ihrer Anwendung beschränkt. Soll man doch da auf sie verzichten, wo eine Konjunktivitis vorausgegangen ist, was doch kaum je mit Bestimmtheit auszuschliessen ist, und soll man zudem die Probe an ein und demselben Auge nur einmal vornehmen!

Ausser zu diagnostischen Zwecken wurde und wird die kutane Applikation des Tuberkulins auch zur Therapie verwendet, und zwar indirekt, indem durch abgestufte Proben die Anfangsdosis für die Injektionskur ermittelt wird (Juergensohn, White Normann und Züblin, Deyke-Much durch die intrakutane Modifikation) oder indem durch die Proben die Indikation für die Tuberkulinkur gestellt wird, und direkt nach Sahli und Dübi, welche mit einem dem sogenannten Lebenswecker ähnlichen Instrument das auf die Haut gebrachte Tuberkulin in diese einimpfen, damit es von dort zu langsamerer Verteilung in den übrigen Körper gelange. Auch Münch verwendet die Kutanimpfungen therapeutisch.



Eine weitere Anwendung, nämlich zur Standardisierung eines Tuberkulins von unbekannter Stärke, findet die Kutanprobe bei Ellermann und Erlandsen. Diese Forscher impfen auf einer Körperseite mit einem bekannten, auf der anderen Körperseite mit dem zu bestimmenden Tuberkulin in gleicher Weise und zu gleicher Zeit und vergleichen dann die Reaktionen.

Endlich ist von verschiedener Seite versucht worden, die Kutanreaktion für die Prognose und damit indirekt auch für die Prophylaxe dienstbar zu machen. Bevor wir aber zu diesen Arbeiten übergehen, bleiben uns noch einige andere, für unser Gebiet nicht unwichtige Publikationen zu besprechen.

Eine Arbeit von Ellermann und Erlandsen über quantitative Kutanproben haben wir schon bei der Besprechung der Sensibilisierung erwähnt, eine andere im Zusammenhang mit der Standardisierung von Tuberkulinen unbekannter Stärke. In dieser führen die Verfasser aus, wie sie, am Oberschenkel, in seichten Schnitten verschiedene Konzentrationen von Kochschem Alt-Tuberkulin einimpfen, am folgenden Tag in gleicher Weise am anderen Oberschenkel. An Hand etwas komplizierter Formeln konstruieren Ellermann und Erlandsen dann für 7 Gruppen von verschiedener Empfindlichkeit Kurven, wobei die Konzentration auf der Abszisse, die Papelbreiten auf der Ordinate aufgetragen werden. Die Zeit bis zum Eintritt der Reaktion sowie die Dauer derselben wird dabei nicht berücksichtigt.

Erlandsen und Petersen veröffentlichten eingehende Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung des Tuberkulintiters. Das Tuberkulintiter ist der Grad der Überempfindlichkeit des zu untersuchenden Individuums dem Tuberkulin gegenüber, welchen Grad Erlandsen und Petersen vermittelst quantitativ abgestufter Kutanproben und an Hand einer mathematischen Formel zahlenmässig ausdrücken. Der zeitliche Ablauf der Reaktion bleibt unberücksichtigt. Erlandsen und Petersen skizzieren zunächst die Geschichte der Tuberkulindiagnostik und stellen dann folgende Fragen, die sie in verneinendem Sinne beantworten:

1. War das angewandte Tuberkulin von gleicher Beschaffenheit?

2. Ist die Technik, d. h. die Injektion einer Reihe steigender Tuberkulindosen überhaupt dazu geeignet, das Reaktionsvermögen des Organismus zu bewerten?

3. Hatte das Patientenmaterial dieselbe Beschaffenheit?

4. War die Fragestellung bei den verschiedenen Forschern immer die richtige?

Diese Fragestellung wird dann von den Verfassern so formuliert:



Gibt es eine für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose anwendbare Beziehung zwischen der Tuberkulinüberempfindlichkeit (dem Tuberkulintiter) und dem Grade der Krankheit?

Ellermann und Erlandsen hatten dies an Hand von 100 Versuchen bejaht. Ellermann und Petersen setzten diese Versuche fort, indem sie die Aufgabe stellten wie folgt:

a) Quantitative Bestimmungen der Tuberkulinüberempfindlichkeit bei einer Reihe von Kranken,

b) Einteilung des Patientenmaterials nach dem Grade der Krankheit,

c) Untersuchung der Beziehung der Tuberkulinüberempfindlichkeit zum Grade der Krankheit, mit besonderem Hinblick auf den Wert für die frühzeitige Diagnose der Krankheit.

Hierauf beschreiben die Verfasser ihre Impfmethode und ihre Titerbestimmung, letztere nach etwas komplizierten Formeln und gelangen zu folgendem

Resumé.

1. Zur quantitativen Bestimmung der Tuberkulinüberempfindlichkeit lässt die subkutane Tuberkulininjektion sich nicht verwerten, da die Sensibilisierung nach wiederholten Injektionen auf die Bestimmung störend einwirkt. Dagegen ist die quantitative Kutanreaktion nach Ellermann und Erlandsen zu diesem Zweck brauchbar.

2. Das Tuberkulintiter steht in gewisser Beziehung zum Grade des tuberkulösen Vorgangs: es ist = 0 bei tuberkulosefreien Individuen und niedrig in den leichten latenten Fällen. Es erreicht eine bedeutende Höhe in den Anfangsstadien und den leichten Fällen aktiver Tuberkulose, nimmt aber wieder ab, wenn die Krankheit überhand nimmt oder wenn die Vitalität des Organismus sich aus irgend einer Ursache wesentlich verringert.

3. Aus Tuberkulintiterbestimmungen allein darf man die Krankheit Tuberkulose nicht diagnostizieren.

4. In dem grössten Teil der latenten Tuberkulosefälle findet man ein Tuberkulintiter über 100. Findet man in einem gegebenen Fall das Tuberkulintiter höher (200—400), so macht dies das Vorhandensein eines aktiven Tuberkuloseherdes zur Wahrscheinlichkeit. Im Verein mit anderen klinischen Anhaltspunkten stützen solche Titerwerte in hohem Masse die Diagnose der Krankheit: aktive Tuberkulose.

5. Personen, die eine Drüsen- oder Knochentuberkulose gehabt haben, behalten meist sehr lange ein hohes Tuberkulintiter. Dies ist bei der Einschätzung solcher Fälle in Betracht zu ziehen.



6. Findet man bei Personen, von denen anzunehmen ist, dass sie ein tuberkulöses Leiden gehabt haben, Tuberkulintiterwerte unter 100, so ist das gewöhnlich so zu deuten, dass der Vorgang zur Ruhe gekommen ist. Dies kann für die Einschätzung zweifelhafter klinischer Befunde von Bedeutung werden. Bei der Anwendung dieser Regel ist zu beachten, dass schwere interkurrente Krankheiten imstande sind, das Tuberkulintiter vorübergehend herabzusetzen.

7. Das starke Sinken des Tuberkulintiters kurz vor dem Tode findet man ausser in ausgedehnten Tuberkulosefällen auch bei anderen chronischen Krankheiten, die starke Schwächung erzeugen, z. B. Krebs.

8. Die endliche Feststellung des Wertes des Tuberkulintiters für die Diagnose der Tuberkulose muss ihre Stütze suchen in systematischen Bestimmungen an klinisch nicht tuberkulösen und tuberkuloseverdächtigen Individuen zu dem Zweck, nach und nach mittelst Kontrollreaktionen ein hierzu brauchbares Material zu beschaffen.

Lossen, welcher die Titerbestimmungen nach Ellermann und Erlandsen verwendete, kam für die klinische Tuberkulose zu viel geringeren Werten als diese Autoren.

Mirauer hält in einem Überblick über die Entwicklung der Pirquetschen Reaktion und deren Modifikationen die Arbeiten von Ellermann und Erlandsen für besonders bemerkenswert und impft selbst nach deren Vorgehen, trotzdem er die intrakutane Impfung genauer findet. Er kommt dabei wesentlich zu denselben Resultaten wie Ellermann und Erlandsen.

Dieser letztere gab, gewissermassen in Ergänzung seiner Arbeiten mit Ellermann und mit Petersen, eine Tabelle heraus, auf welcher nach Anstellung der quantitativen Kutanprobe das Titer abgelesen werden kann.

Grundt findet die Titerbestimmung nach Ellermann und Erlandsen zu umständlich und bezweifelt ausserdem die Resultate dieser Forscher.

Morland sucht das Verfahren derselben zu vereinfachen.

Juergensohn verwendet die Ellermann-Erlandsensche Methode der Titerbestimmung in bezug auf die einzelnen Partialantigene (nach Deyke-Much: Albumin, Fettsäure-Lipoidgemisch, Tuberkulonastin); seine Befunde decken sich ungefähr mit denen von Ellermann und Erlandsen.

Wir kommen nun zu den Arbeiten, die sich mit der Verwertbarkeit der von Pirquetschen Probe und ihrer Modifikationen für die Prognose beschäftigen. Da auch wir bei unseren Untersuchungen dies Ziel vor Augen hatten, müssen wir bei diesen Publikationen etwas länger verweilen.



Im Jahre 1908 veröffentlichte Wolff-Eisner eine eingehende Arbeit, worin er an Hand einer Anzahl von Kurven die prognostische Verwendbarkeit sowohl der Ophthalmoreaktion als auch der Kutanreaktion darlegte.

Saathoff untersuchte die Beziehungen zwischen Hautreaktion, Fieber und Körpergewicht.

Lopschin machte wiederholte Impfungen namentlich mit schwachen Lösungen. Er fand ein Parallelgehen der Reaktion mit der Wiederstandskraft des Patienten.

Steriopulo betont zuerst die beschränkte Brauchbarkeit der von Pirquetschen Reaktion bei Erwachsenen: er findet Ausbleiben der Reaktion bei nicht aktiver Tuberkulose sowie bei Gesunden, ferner bei kachektischen Zuständen. Bei Kindern ist die Probe ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel. Bezüglich der Prognose kommt Steriopulo zu folgendem Resultat: Negative Reaktion bei notorischer Tuberkulose ist ein schlechtes Zeichen. Zunahme derselben bei wiederholter Anstellung der Probe ist von guter, Abnahme von übler Vorbedeutung. Bei initialer Tuberkulose fällt die Reaktion meist stärker aus als bei vorgeschrittener.

Wilms hat beobachtet, dass das Fehlen der Reaktion auch bei unzweifelhafter Tuberkulose noch kein Beweis für einen kachektischen Zustand ist, vielmehr auch bei kräftigen Leuten vorkommt. In solchen Fällen hält er eine Tuberkulinkur für angezeigt.

Boschkowski findet die Prognose schlecht bei wiederholt negativem Ausfall der Probe in Fällen von zweifelloser Tuberkulose. Dabei bemerkt er, dass die Reaktion nicht an allen Körperstellen gleich häufig auftrete, ferner nennt er eine Anzahl von Krankheiten, während deren Bestehen die Probe negativ ausfällt; diesen Passus haben wir weiter oben schon zitiert.

Eher skeptisch spricht sich G. v. Szaboky über den prognostischen Wert der von Pirquetschen Kutanreaktion aus, im Gegensatz zu den folgenden, von ihm zitierten Autoren: O. Guiner, Curschmann, Stadelmann, Wolff-Eisner, Citron, von Gebhardt, Petruschky, Roger Dufour.

Szàboky impfte 123 Personen nach von Pirquet, wobei er freilich nur bei einem Bruchteil Kontrollimpfungen vornahm, wodurch der Wert seiner Beobachtungen vielleicht etwas vermindert wird.

Seine Resultate lauten:

1. Wenn wir nur die durch die heute uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden diagnostizierte Tuberkulose als Massstab betrachten, dann hat weder die von Pirquetsche Kutanreaktion.



noch die von Pirquet-Morosche Perkutanreaktion, noch die von Pirquet-Detresche Differentialkutanreaktion einen besonderen diagnostischen Wert. In dem Falle aber, wenn wir auch die bakteriologischen und serologischen Untersuchungsmethoden bei der Diagnose und bei der Einteilung der Tuberkulose in Betracht ziehen, wird uns die von Pirquetsche Reaktion hauptsächlich im Anfangsstadium der Krankheit oder bei Eruierung einer latenten Tuberkulose gute Dienste leisten.

2. Man kann sagen, dass das Fehlen der von Pirquetschen Reaktion bei einem sicher Tuberkulosekranken gewöhnlich schlechte Prognose bedeutet. Aus der Grösse und Entwicklungsraschheit der einzelnen Papeln würde ich mich kaum getrauen, prognostische Folgerungen zu schliessen.

3. Im Falle sich jene Voraussetzung bewahrheiten möchte, dass zwischen dem Grade der Reaktion einerseits und der Grösse der Papel andererseits ein Zusammenhang besteht, muss ich laut meinen Erfahrungen behaupten, dass die spezifischen Mittel das Verhalten der von Pirquetschen Reaktion beeinflussen und dass zwischen dem Grade der Immunität und zwischen dem Verhalten der Reaktion ein Zusammenhang besteht. Nach von Szaboky ist die von Pirquetsche Reaktion der Moroschen Perkutanreaktion vorzuziehen. Die von Pirquet-Detresche Differentialkutanreaktion zur Unterscheidung humaner von boviner Tuberkulose und zwischen akuter und chronischer Erkrankung wird von Szaboky abgelehnt.

O. Baer hat 500 Fälle mittelst der Wolff-Eisnerschen Ophthalmoreaktion in Kombination mit der von Pirquetschen Kutanreaktion untersucht und gelangt zu folgenden Schlüssen:

I. Wolff-Eisner und Pirquet sind spezifische Reaktionen auf Tuberkulose.

II. Die von Pirquetsche Reaktion hat zur Beurteilung eines aktiven oder inaktiven Prozesses allein keine Bedeutung; ihr Wert kommt erst mit der Anstellung der Wolff-Eisnerschen Probe in Betracht.

III. Der positive Wolff-Eisner zeigt aktive Tuberkulose an, er ist daher von hoher Bedeutung bei klinisch noch nicht durch physikalische Untersuchung festzustellender aktiver Tuberkulose im Anfangsstadium.

IV. Für die Prognosestellung gibt uns der Wolff-Eisner mit v. Pirquet sehr wichtige Anhaltspunkte; er teilt uns unser zu untersuchendes Material ein in Fälle, die der Behandlung noch, und solche, die nicht zugänglich sind.

V. Bei ausgeheilten, nicht mehr aktiven Fällen bleibt entweder die Wolff-Eisnersche Reaktion aus oder ist nur schwach angedeutet. Von Pirquet zeigt hier eine normale Dauerreaktion oder ist negativ.

VI. Auf die lokale Ausbreitung des Prozesses hat Wolff-Eisner, wie v. Pirquet keinen Einfluss. Sie zeigen uns nur an, ob der Körper Gegengifte zur Heilung produziert hat oder ob er nicht mehr imstande ist, solche aufzubringen.

VII. Die Wolff-Eisnersche Probe ist für das Auge ungefährlich, bei der Anstellung derselben müssen Fälle mit früheren konjunktivalen Entzündungen ausgeschlossen werden. Refraktionsanomalien haben keinen Einfluss auf die Probe. Bei sämtlichen Injektionen muss mit peinlichster Sauberkeit und mit sterilen Lösungen verfahren werden.

VIII. Gesunde Fälle geben uns keine Wolff-Eisnersche Reaktion, der Pirquet kann hier positiv ausfallen, er ist jedoch nur ein Zeichen dafür, dass der Körper mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen ist, die er jedoch auf Grund seiner aktiven Immunität ohne Nachteil für ihn ausgeschaltet hat.

IX. In Fällen, in denen nur die konjunktivale Probe einen positiven Befund gibt, der Pirquet aber entweder negativ ausfällt oder auch als schwache Dauer- oder Spät- oder Schnellreaktion auftritt, können wir sofort auf einen fortschreitenden Fall mit schlechter Prognose schliessen. Haben wir jedoch einen normalen Dauer-Pirquet mit positivem Wolff-Eisner, so ist die Prognose günstig oder mässig günstig gesichert.

Berberich bespricht den Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Hautprobe und dem Zustand des Patienten und erwähnt einen Fall von Miliartuberkulose, bei welchem die Reaktion an einem Tage vorübergehender Besserung positiv ausfiel, während sie vorher und nachher negativ war.

Marie Hollensen impfte 175 Fälle von chirurgischer Tuberkulose nach v. Pirquet mit 25% Kochschem Alt-Tuberkulin. Die Impfungen wurden vor und nach der Operation, sowie alle vier Wochen vorgenommen und der Verlauf jeweilen fünf Tage lang beobachtet. Nach dem Papeldurchmesser unterscheidet Hollensen verschiedene Reaktionsgrade. Sie kommt zum Resultat, dass

1. eine starke positive Reaktion bei beginnender Tuberkulose auf einen günstigen Verlauf deutet,

2. eine starke Reaktion bei fortgeschrittenen Fällen auf eine Neigung zur Heilung hinweist,



3. eine schwache oder fehlende Reaktion bei Tuberkulösen im Anfangsstadium eine schlechte Prognose gibt,

4. eine schwache oder fehlende Reaktion in fortgeschrittenen Fällen keine Aussicht zur Heilung bietet,

5. Schwächerwerden oder Ausbleiben der Reaktion bei wiederholter Impfung auf raschen Fortschritt der Erkrankung und baldigen Exitus deutet,

6. Stärkerwerden der Reaktion bei wiederholter Impfung auf Fortschreiten des Heilungsprozesses hinweist,

7. Schwächerwerden der Reaktion nach Tuberkulin- und Röntgenbehandlung auf beginnende Immunität des Patienten gegen Tuberkulose schliessen lässt.

Aus diesen Beobachtungen werden dann Grundsätze für die Therapie abgeleitet.

Bezüglich der Prognose sagt Hollensen ferner noch: Im allgemeinen gilt die Schnellreaktion (Dauer 1—2 Tage) und die Spätreaktion (Beginn erst am 3. Tage) für ungünstig, die Normalreaktion (Dauer 4 Tage) für günstig, die Dauerreaktion (Dauer 5 und mehr Tage) für sehr günstig.

In einer späteren Arbeit führt dieselbe Autorin aus, dass die Kinder, die eine Tuberkulinkur durchgemacht haben, ihren früher positiven Pirquet verlieren und auch noch Jahre später nicht reagieren, im Gegensatz zu jenen, die die Kur nicht beendet haben. Die Verfasserin möchte daraus auf eine wahre Immunität gegen Tuberkulose schliessen. Sie zitiert auch von Pirquet, welcher sagte, dass kleine Tuberkulingaben die Reaktion verstärken, grosse Dosen sie unterdrücken; hier handle es sich um eine Absorption der Antikörper, dort vielleicht ebenso, vielleicht aber um eine wahre Immunität.

Sehr eingehend hat sich Kögel in zwei Arbeiten mit der Verwertbarkeit des Pirquet für die Prognose beschäftigt.

Dieser Forscher verwirft die Technik von Ellermann und Erlandsen, da deren Hautritze zu tief gehen. Auch rügt er, dass jene nur die Papelgrösse, nicht aber die Erhabenheit und Färbung sowie den zeitlichen Ablauf der Reaktion berücksichtigen. Sensibilisierung trete nicht immer ein, namentlich könne sie dann ausbleiben, wenn die Impfungen zeitlich weit auseinanderliegen. Die stärksten Konzentrationen des Tuberkulins brauchen nicht die stärksten Reaktionen zu machen, jedes Individuum scheint vielmehr ein Reaktionsoptimum zu haben.

Kögel impft seine Patienten von Monat zu Monat mit abgestuften Tuberkulindosen und beobachtet die Reaktionen einige Tage



lang. Er notiert deren zeitlichen Ablauf sowie Durchmesser, Erhabenheit und Färbung der Papeln. Aus seinen Beobachtungen leitet er folgende Regeln ab:

Bei guter klinischer Besserung zeigten die käsigen Fälle im ganzen einen starken und bei Wiederholung der Reaktion ein Steigen des Pirquet, umgekehrt zeigten bei geringer klinischer Besserung und bei Verschlechterung die käsigen Fälle ein Sinken des starken Pirquet oder Gleichbleiben des schwachen Pirquet.

Für die fibrösen Fälle ohne Tuberkelbazillen im Sputum ist charakteristisch eine verspätete und oft geringe Kutanreaktion.

In ganz leichten abgelaufenen Fällen findet im Laufe der Besserung (auch bei Tuberkulinbehandlung) in der Regel kein Stärkerwerden des Pirquet statt. Bei den fibrösen Fällen mit Tuberkelbazillen im Auswurf und aktiven Erscheinungen findet bei erheblicher Besserung der klinischen Symptome in der Regel ein Stärkerwerden des Pirquet und ein schnelleres Auftreten der Reaktion statt.

Schwanken des Pirquet beobachtet man in Fällen zweifelhafter Prognose. Es handelt sich hier zumeist um schwerere Fälle.

Bei frischen infiltrativen Fällen ergibt starke Hautreaktion relativ günstige, schwache Hautreaktion eine ungünstige Prognose.

Insonderheit negativer Pirquet gibt bei frischen Fällen mit relativ gutem Allgemeinbefinden schlechte Prognose.

Kögel nennt dann einige Fälle, deren Verhalten eine Ausnahme von obigen Regeln bildet. Ein mit Bazillen-Emulsion behandelter Patient mit schlechter Prognose zeigte steigende Reaktion im Gegensatz zur sonstigen Erfahrung an mit Tuberkulin Behandelten. Ein ad exitum gekommener kachektischer Patient mit Larynxtuberkulose zeigte starken Pirquet, später aber Andeutung kachektischer Reaktion, nämlich schnelles Abblassen. Auch ein Luetiker im Endstadium der Tuberkulose reagierte stark.

Die Frage, ob Giftfestigung mit hohen Tuberkulindosen bei negativem Pirquet oder Sensibilisierung mit kleinen geringen Dosen mit Stärkerwerden des Pirquet die richtige Methode sei, lässt Kögel offen.

In seiner zweiten einschlägigen Arbeit kommt Kögel zu folgenden Thesen:

I. Der abgestufte von Pirquet ist als diagnostisches Hilfsmittel bei der Auswahl für Volksheilstätten heranzuziehen.

a) Eine bestehende Allergie ist im allgemeinen bei bestehender Lungentuberkulose ein gutes Zeichen, besonders in Fällen, die prognostisch zweifelhaft erscheinen.



1. In solchen Fällen soll bei Fieberfreiheit eine Kur versucht werden.

2. Wenn bei fieberhaften Fällen eine Entfieberung nicht gelingt, ist der Versuch einer Krankenhausbehandlung empfehlenswert.

3. In anderen leichten Fällen mit geringen Krankheitserscheinungen oder auch alten stationären Fällen kann der Fall eintreten, dass eine Kur nicht nötig ist oder eine kürzere Kur genügt.

b) Eine bestehende Anergie mahnt in jedem Fall von aktiver oder verdächtiger Lungentuberkulose zur Vorsicht.

1. Darum soll dann eine Kur empfohlen werden, wenn sie Aussicht auf Erfolg verspricht.

2. In anderen schweren Fällen ist dieselbe oft eine Gegenanzeige zur Kur in der Heilstätte; jedoch kann auch eine Krankenhausbehandlung eintreten, oder eine Heilstättenkur versucht werden, da es oft gelingt, die Anergie zu beseitigen.

II. Die wiederholte Impfung mit abgestuften Tuberkulindosen ist zu weiterer Beobachtung

a) in der Heilstätte heranzuziehen, dadurch werden Richtlinien geschaffen

1. für die Therapie im einzelnen, da es das therapeutische Bestreben sein muss, eine Allergie zu erhalten und eine Anergie zu beseitigen (Tuberkulinkur etc.),

2. für die von dem Heilstättenarzt zu bestimmende Kurdauer und zu empfehlende Kurwiederholung,

b) von dem behandelnden Arzt ausserhalb der Heilstätte aus den gleichen Gründen.

Büttner-Wobst berichtet über den Fall eines Arztes mit klinisch abgeheilter Lungentuberkulose, dessen früher positiver Pirquet sich bei Anlass einer Demonstration als negativ erwies. Einige Monate später erkrankte dieser Arzt an Pleuritis, auf welche Hämoptoe und dann bazillenhaltiger Auswurf folgte. Nun war die Reaktion wieder positiv. Büttner-Wobst leitet aus diesem Fall den Vorschlag ab, bedrohte Individuen von Zeit zu Zeit zu impfen, um allenfalls, bei Negativwerden des Pirquet, gleich durch eine Kur der klinischen Wiedererkrankung zuvorzukommen.

Andersen äussert sich, nach dem erdie Bedeutung der Ophthalmoreaktion für die Prognose abgelehnt hat, über die Kutireaktion folgendermassen:

1. Der positive Ausfall der Kutanreaktion ist nicht so häufig, wie man erwarten sollte, wenn die Reaktion wirklich ein erschöpfender

Indikator für einen früheren Kontakt zwischen Organismus und tuberkulösem Virus wäre.

2. Es tritt oft Sensibilisierung ein, auch bei früher negativer Reaktion.

3. Künftige Untersuchungen sollten auf folgendes gerichtet sein:

a) die Übereinstimmung zwischen Kutanreaktion und Sektionsbefund,

b) die Frage, ob die negative Kutireaktion vielleicht eine Gruppe von Individuen aussondert, die sich wegen mangelnder Selbstimmunisierung der Tuberkulose gegenüber anders verhalten als die positiv reagierenden,

c) die Möglichkeit, schwächere Tukerkulinkonzentrationen anwenden zu können, wodurch Reaktionen ohne Sensibilisierung aus dem erstmalig negativen Falle erzielt werden könnten.

Glintschikoff nahm in der Karrikkschen Kumysheilanstalt bei Orenburg an einer Reihe von „dazu geeigneten Patienten" (nämlich die Fälle, bei welchen eine positive Kutanreaktion konstatiert werden konnte) vor der Kumysbehandlung, im Laufe und nach derselben die Pirquetsche Reaktion vor. Geimpft wurde mit Kochs Alt-Tuberkulin 20%, 15%, 10%, 5% und 1%, in einigen Fällen auch $^1/_{10}$% und $^1/_{100}$%. Seine 12 Fälle, von denen allerdings 7 nur zweimal geimpft sind, zeigen eine sonderbare Übereinstimmung der Reaktion punkto Zunahme der Papelgrösse, der Reaktionsdauer und -raschheit und der Empfindlichkeit auch gegen schwächere Konzentrationen, mit der Zunahme des Körpergewichts und der Besserung aller Symptome. Glintschikoff selbst sagt: „Die erwähnten Befunde genügen durchaus, um den Umfang derjenigen Schwankungen der Reaktion Pirquets, welche bei Tuberkulösen unter Einwirkung der Kumysbehandlung stattfinden, zu charakterisieren". Und weiter: „In meinen Beobachtungen ging die Verstärkung der Pirquetschen Reaktion mit einer wesentlichen Besserung sowohl im Allgemeinbefinden der Patienten, als auch in dem lokalen Lungenbefunde Hand in Hand. Zugleich mit einer Steigerung der Kutanreaktion, deren Grad ein verschiedener war, konnte ich bei allen meinen Patienten ohne Ausnahme eine Gewichtszunahme, welche in einer Reihe von Fällen recht beträchtliche Werte von 14 bis 21 Pfund erreichte, konstatieren". Das Fieber verschwand, der Husten nahm ab oder verschwand, Rasseln nahm ab, Dämpfungen nahmen ab, ebenso Kavernen, „mit einem Wort fand ich also in sämtlichen Beobachtungen einen ausgesprochenen Parallelismus zwischen den Veränderungen der Kutanreaktion und denjenigen des Gesundheitszu-





standes des Patienten, d. h. eine vollständige Übereinstimmung zwischen der Produktion von spezifischen Antikörpern im Organismus und dem Erfolge des Kampfes, den der Organismus mit dem ihn angreifenden Virus führte".

Es ist hier nicht der Ort, zu untersuchen, inwieweit die erfreulichen Resultate Glintschikoffs nur der Wirkung des Kumys oder anderen Kurfaktoren zu verdanken sind.

E. Grundt zitiert zuerst unter anderen die Sensibilisierungsversuche Ostenfelds. Dieser impfte 89 Patienten und fand positive Sensibilisierung bei ca. 60%, gleichbleibende Reaktion bei ca. 27% und Desensibilisierung bei ca. 13%. Ersteres bedeute gute, jenes zweifelhafte und dieses schlechte Prognose.

Grundt arbeitete gemeinsam mit Ostenswik, Emma Münster und Smith Erichsen. Die Impfungen wurden an 130 Personen viermal, von Monat zu Monat vorgenommen mit 20%, 10%, 1% und 1/10% Alt-Tuberkulin. Grundt findet gute Übereinstimmung zwischen dem Verhalten der Reaktion und dem klinischen Zustand. Zunehmende Sensibilität findet sich namentlich im ersten Stadium, weniger im zweiten und dritten.

Gute Steigerung der Sensibilität gibt gute Prognose und umgekehrt.

Die Titerbestimmung Ellermanns und Erlandsens wird als zu umständlich abgelehnt, die Resultate dieser Autoren angezweifelt.

Endlich erwähnen wir noch eine neuere Arbeit von Pringsheim, obwohl dieser nicht die von Pirquetsche Kutanprobe, sondern die intrakutane Modifikation anwandte, welche eine genauere Dosierung gestattet. Pringsheim machte wiederholte intrakutane Injektionen an 125 Patienten, die wegen der verschiedensten Krankheiten aufgenommen worden waren. Die Impfungen geschahen mit 1/100, 1/1000, 1/10000 ccm Alt-Tuberkulin.

Ein Patient, der nie reagierte, wurde als nie infiziert betrachtet. Die Fälle der tuberkulösen Gruppen geben gute Prognose, wenn sie deutliche Steigerung der Empfindlichkeit aufweisen, andernfalls ist die Prognose zweifelhaft.

Zum Schluss zitiert Pringsheim eine Arbeit von Bessen und Schwenke, die in derselben Weise Kinder untersuchten und zu den gleichen Resultaten kamen.

Soweit die einschlägige Literatur, die uns zugänglich war. Sie nimmt in unserer Arbeit einen verhältnismässig grossen Raum ein; doch glaubten wir uns in dieser Hinsicht nicht zu knapp halten zu dürfen.



Wir gehen nun zu unseren eigenen Versuchen über. Diese erstreckten sich über alle Patienten, die von etwa Mitte August 1912 bis Anfang Februar 1913 in die Solothurnische Heilstätte Allerheiligenberg eintraten. Eine weitere Fortsetzung war leider infolge von Reduktion der Arbeitskräfte nicht mehr wohl möglich.

Die Proben wurden vorgenommen beim Eintritte, ferner jeweilen beim Beginn eines neuen Kurmonats, sowie einige Tage vor dem Austritt, sofern dieser nicht unerwarteterweise vorzeitig erfolgte. In der Zusammenstellung sind nur die Fälle berücksichtigt, die wenigstens dreimal geimpft wurden.

Die Impfungen wurden folgendermassen ausgeführt:

Auf der gereinigten Volarseite des Vorderarms, und zwar, um wenigstens die lokale Sensibilisierung möglichst auszuschalten, abwechslungsweise rechts und links, wurden mittelst einer Platinöse in Abständen von 4—5 cm, vorn beginnend zuerst zur Kontrolle die zur Herstellung der Verdünnungen dienende Flüssigkeit, dann ansteigend 1%, 5%, 10%, 25% und 50%iges Kochsches Alt-Tuberkulin in je einem kleinen Tröpfchen aufgetragen und in diesen dann mit dem von Pirquet angegebenen Bohrer die Haut angerauht. Der Vorderarm blieb dann bis zum Eintrocknen der Tröpfchen entblösst; ein Verband wurde nicht angelegt. Sowohl die Platinöse als der Impfbohrer wurde nach jeder Berührung der Haut abgewischt und ausgeglüht.

Die Impfungen wurden jeweilen Montags um 5 Uhr abends gemacht, die Beobachtungen der Reaktion am folgenden Tage um 9 Uhr vormittags und um 5 Uhr abends und zur letztgenannten Stunde jeden Abend bis zum Erlöschen, respektive bei negativem Ausfall bis Samstags. Dabei wurde der Durchmesser der meist ungefähr kreisrunden Papeln mit Hilfe eines Zirkels abgenommen, gemessen und protokolliert sowie die Erhabenheit und Färbung taxiert und notiert. Letzteres geschah nach dem Vorgehen Kögels durch folgende Zeichen:

	oberhalb Erhabenheit	unterhalb des Durchmessers in mm Färbung
—	nicht tastbar	blass
	undeutlich tastbar	schwach gerötet
⌣	deutlich tastbar	rot
≍	stark erhaben	kirschrot

Diese subjektive Taxation birgt natürlich eine Fehlerquelle, doch dürfte diese wohl kaum von Belang sein.

Wir geben hier ein Beispiel eines Protokolls:



NN., geimpft 7. X. 12, rechter Arm

	8. X. a. m.	8. X. p. m.	9. X.	10. X.	11. X.	12. X.
50 %	12 mm	12 mm	10 mm	10 mm	—	—
25 %	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm	—	—
10 %	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm	—	—
5 %	—	6 mm	6 mm	—	—	—
1 %	—	—	—	—	—	—
Kontrolle	—	—	—	—	—	—

Zur Erzielung besserer Übersichtlichkeit wurden diese Protokolle dann in Kurvenform umgeschrieben. Die Kurven beginnen mit dem Zeitpunkt der Impfungen, die Punkte, welche die Kurven bestimmen, liegen dann, den zuerst halb- dann ganztägigen Zeitintervallen zwischen den Kontrollen entsprechend, in Abständen im Verhältnis wie 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10. Die Kurvenhöhe wurde nach der Formel: Papeldurchmesser minus 5 mm, plus Erhabenheit plus Färbung aufgezeichnet. Der Abzug von 5 mm vom Papeldurchmesser hat neben dem Vorteil der Raumersparnis die innere Berechtigung, dass nach v. Pirquet eine Papel von weniger als 5 mm Durchmesser als negative Reaktion anzusehen ist. Punkto Erhabenheit und Färbung der Papeln, welche beiden Faktoren wir doch auch glaubten berücksichtigen zu sollen, unterschieden wir, wie weiter oben schon angeführt, 4 verschiedene Grade, die mit folgenden Werten aufgetragen wurden:

—	nicht tastbar	bzw.	blass	= 0
·	undeutlich tastbar	„	schwach gerötet	= 1
⌣	deutlich tastbar	„	rot	= 2
≍	stark erhaben	„	kirschrot	= 3

Wie in den Protokollen, so auch in den Kurven wurden die Reaktionen aus den verschiedenen Konzentrationen, oben mit der 50 %igen beginnend, senkrecht untereinander angeordnet. Über jeder dieser Reihen steht das Datum der Impfung. Wir geben im Anhang einige uns typisch scheinende Beispiele der Kurven.

In der Zusammenstellung wurde die Reihenfolge der Patienten bestimmt: 1. durch den Kurerfolg, 2. durch die voraussichtliche Erwerbsfähigkeit gemäss Vorschrift des schweiz. Gesundheitsamtes, 3. durch das Stadium der Krankheit.

Vom verstorbenen Herrn Direktor Dr. Dietschy wurde jeder Patient ohne jede Berücksichtigung der Hautreaktion nach den drei genannten Gesichtspunkten taxiert. Besteht nun ein Zusammenhang zwischen dem Zustand des Patienten und dem Grade seiner Hautreaktion, so ist zu erwarten, dass in der Zusammenstellung ähnlichen

Fällen ähnliche Kurven entsprechen. Dabei verhehlen wir uns freilich nicht, dass Fälle, die in einer Hinsicht einander ähnlich sind, von anderem Gesichtspunkte aus recht verschieden sein können.

Das Resultat der Betrachtung unserer Kurven haben wir in den folgenden Tabellen niedergelegt. Die nicht sicher Tuberkulösen sind dabei nicht berücksichtigt. Wir betrachten nun zuerst kurz die nicht sicher Tuberkulösen, dann die Geheilten, die „wesentlich Gebesserten", die „etwas Gebesserten", die „Stationären" und die „Verschlechterten".

Die spezifisch Behandelten, nämlich 22 Alt-Tuberkulin- und 7 Bazillen-Emulsion-Patienten sind in gleicher Anordnung gesondert zusammengestellt.

Nicht spezifisch behandelte Patienten.

Kurerfolg	Erwerbsfähigkeit	Stadium	Hautreaktionen			
			zunehmend	schwankend	abnehmend	durchwegs negativ
Geheilt	1	I	2	1	—	—
Wesentl. gebessert	1	I	3	2	—	—
„ „	1	II	2	2	—	—
„ „	1	III	1	—	—	—
„ „	2	Koxitis	1	—	—	—
Etwas gebessert	1	I	5	—	—	1
„ „	1	II	8	5	—	—
„ „	1	III	4	1 †	1 †	1
„ „	2	I	1	3	—	—
„ „	2	II	5	2 (1 †)	—	—
„ „	2	III	5 (1 †)	4	1	—
„ „	3	I	—	1	—	—
„ „	3	II	—	1	—	—
„ „	3	III	2 (1 †)	5 (2 †)	1	—
Stationär	2	II	—	1	—	—
„	3	I	1	—	—	—
„	3	II	—	1	—	—
„	3	III	3	4 (4 †)	3 (3 †)	1 †
Verschlechtert	3	II	1 †	1 †	—	—
„	3	III	—	3 (3 †)	—	—

Bei den nicht sicher Tuberkulösen haben wir 4 Erwachsene und 2 Kinder. Bezüglich der ersteren gibt uns die Probe, wie dies übrigens nicht anders zu erwarten war, keinen Aufschluss darüber, ob die Beschwerden auf Tuberkulose zurückzuführen seien. Von den Kindern ist eines ein 12 jähriger Knabe, welcher schöne Steigerung der Reaktion aufweist, die mit dem Kurvenlauf gut übereinstimmen



würde. Das andere Kind war 3jährig. Hier weist der zwar schwache positive Pirquet schon auf aktive Tuberkulose hin. Die geringen, mit negativen abwechselnden positiven Reaktionen passen freilich schlecht zum Kurverlauf und zum Prädikat geheilt. Es handelte sich um ein Pleura-Empyem mit spärlichen Streptokokken.

Die Taxierung der Patienten bezüglich der voraussichtlichen Erwerbsfähigkeit entspricht den Vorschriften des schweizerischen Gesundheitsamtes, wobei E. 1 volle oder wenig beeinträchtigte und E. 3 stark verminderte oder aufgehobene Erwerbsfähigkeit bedeutet.

Alt-Tuberkulin-Patienten.

Kurerfolg	Erwerbsfähigkeit	Stadium	Reaktionen				
			zunehmend	zunehmend, dann an Dauer abnehmend	schwankend	abnehmend	durchwegs negativ
Geheilt	1	I	—	1	—	—	—
Wesentl. gebessert	1	I	—	—	1	—	—
„ „	1	II	—	1	—	—	—
Etwas gebessert	1	I	2	2	1	—	—
„ „	1	II	1	6	1	—	1
„ „	2	II	—	1	—	—	—
„ „	2	III	—	1	2	1 †	—

Bazillen-Emulsion-Patienten.

Kurerfolg	Erwerbsfähigkeit	Stadium	Reaktionen		
			zunehmend	zunehmend, dann an Dauer abnehmend	schwankend
Wesentl. gebessert	1	I	—	1	—
„ „	1	II	1	—	—
„ „	2	I	—	1	—
Etwas gebessert	1	I	—	—	1
„ „	1	II	—	—	1
„ „	2	III	—	—	1
„ „	3	III	—	—	1

Wie aus den Tabellen hervorgeht, hatten somit von 3 Geheilten 2 ausgesprochen zunehmende Reaktionen und 1 schwankende Reaktionen.

Ganz ähnlich ist das Verhältnis bei den „wesentlich Gebesserten“, nämlich Total 11, zunehmende Reaktionen 7, schwankende 4.

Von diesen beiden Gruppen von Patienten haben also $^2/_3$ zunehmende, $^1/_3$ schwankende Reaktionen. Bei der geringen Gesamtziffer hat freilich die Feststellung der Verhältniszahl nicht viel Wert.

Wir kommen nun zum Heer der „etwas Gebesserten". Diese Gruppe umfasst 57 Patienten. Von diesen hatten 30 zunehmende, 22 schwankende und 3 abnehmende Reaktionen, während 2 Fälle, die klinisch gar nicht zu den ungünstigeren gehörten, durchwegs negativ blieben. Wie sich diese Zahlen auf die klinischen Gruppen verteilen, geht aus der Tabelle hervor.

Der Gruppe der „Stationären" gehören 14 Patienten an. Von diesen hatten 4 zunehmende, freilich schwache Reaktionen, 6 schwankende, 3 abnehmende Reaktionen und 1 war stets negativ.

Von den 5 „Verschlechterten" hatte noch ein einziger zunehmende, die 4 anderen schwankende Reaktionen.

Einer besonderen Betrachtung wollen wir noch die Todesfälle, soweit sie zu unserer Kenntnis gelangt sind, unterziehen. In der Rubrik der zunehmenden Reaktionen finden wir deren 3. Davon starb einer kurz nach Austritt an akuter allgemeiner Miliartuberkulose, die beiden anderen erlagen ihrer chronischen Lungentuberkulose; beide hatten immer nur schwach reagiert. Die Rubrik der schwankenden Reaktionen enthält 12 Todesfälle, diejenige der abnehmenden Reaktionen 4 und diejenige der konstant Reaktionslosen 1 Todesfall.

Bei den spezifisch Behandelten befinden sich überhaupt nur relativ günstige Fälle, da eben die Tuberkulintherapie nur bei guten, gleichmässigen Temperaturen eingeleitet wurde.

Bei den Alt-Tuberkulin-Patienten fällt das häufige Kürzer- und Niedrigerwerden der letzten Kurven auf. Wir haben uns veranlasst gesehen, für diese Erscheinung eine eigene Rubrik zu schaffen, sie enthält 12 von 22 Patienten.

Von den 7 Bazillen-Emulsion-Patienten gehören hingegen nur 2 ausgesprochenerweise dieser Rubrik an.

Die Tabellen der spezifisch Behandelten enthalten nur einen Todesfall, und zwar mit abnehmenden Reaktionen.

Wir müssen übrigens zu unseren Tabellen noch bemerken, dass die einzelnen Rubriken sich nicht scharf gegeneinander abgrenzen lassen. Die Kurven enthalten ja verschiedene Faktoren, nämlich die Höhe und die Dauer der Reaktion, die Raschheit des Eintritts und die Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Verdünnungen. Dabei kommt es dann vor, dass der eine Faktor den Fall in diese, der andere in jene Rubrik verweist. Daher kommt es, dass die Zuteilung zuweilen etwas willkürlich war, und zwar zugunsten der Rubrik „schwankend". Reine Beispiele abnehmender Reaktionen haben wir überhaupt nicht unter unseren Fällen und dennoch hätten wir vielleicht einige „schwankende" Fälle besser hier rubriziert.



Nach diesen Bemerkungen können wir unser Urteil über den Wert der wiederholten abgestuften Kutanprobe etwa folgendermassen formulieren:

Es scheint ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Zustand des Patienten und dem Verhalten der Hautprobe zu bestehen. Steigerung der Reaktionen von Monat zu Monat, Früh- und Dauerreaktionen, zunehmende Empfindlichkeit auch gegen schwächere Konzentrationen finden sich vorwiegend bei den Fällen mit guter klinischer Prognose, Abnehmen oder Schwanken der Reaktionen bei Fällen mit schlechter oder zweifelhafter klinischer Prognose.

Bei unseren Alt-Tuberkulin-Patienten ist Abnahme der Reaktionen eine relativ häufige Erscheinung ohne üble Vorbedeutung.

Man mag diese Hautproben zur Beurteilung der Fälle mitverwenden, aber nicht als Hauptstützen der Prognose; dazu sind die Fälle, die nicht ins Schema passen wollen, zu zahlreich, die Verhältnisse zurzeit noch zu wenig abgeklärt.

Statt der kutanen sollte besser die intrakutane Impfung ausgeführt werden; sie erlaubt genaue Dosierung und vermeidet auch andere Nachteile der kutanen Methode, wie ungleiches Anrauhen der Haut, was bei nicht sehr häufigem Ausführen der Impfungen leicht zu gewärtigen ist, oder unachtsames vorzeitiges Abwischen des Tuberkulins.

Aus dem Ausbleiben der Reaktion bei erstmaliger Impfung lassen sich keine Schlüsse ableiten, wenigstens dann nicht, wenn das Tuberkulin nicht in mehr als 50%iger Konzentration angewendet wurde.

Mit diesem letzteren Vorbehalt weist auch konsequent negatives Ausfallen der Probe nicht immer auf Kachexie oder auf schlechte Prognose hin.

Zum Schluss sei es uns vergönnt, des verstorbenen Chefarztes des Sanatorium Allerheiligen, Herrn Direktor Dr. R. Dietschy, der uns die Anregung zu den vorstehenden Untersuchungen gegeben hat, in Dankbarkeit zu gedenken.

Literatur.

1. Andersen, Einige Untersuchungen über die klinische Anwendbarkeit der lokalen Tuberkulinreaktionen. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 26.
2. O. Baer, Gibt uns die Wolff-Eisnersche Probe im Verein mit der von Pirquetschen Probe Aufschlüsse in Bezug auf Aktivität und Prognosestellung tuberkulöser Lungenerkrankungen? Zeitschr. f. Tbc. Bd. 18.
3. Berberich, Kutane Tuberkulinimpfungen nach von Pirquet. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 23.
4. Büttner-Wobst, Die von Pirquetsche Kutanreaktion im Dienste der Schwindsuchtprophylaxe. M. m. W. 1913. Heft 3.
5. Dluski und Rudzki, Über die klinische Bedeutung der Moroschen Tuberkulinreaktion. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 26.
6. Dübi, Über die wissenschaftlichen Grundlagen der Sahlischen Methode der Behandlung der Tuberkulose durch multiple kutane Tuberkulinimpfungen. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 29.
7. Ellermann und Erlandsen: Über Sensibilisierung bei der kutanen Tuberkulinreaktion. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 14.
8. Dieselben, Das Gesetz der kutanen Tuberkulinreaktion und ihre Anwendung bei der Standardisierung von Tuberkulin. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 16.
9. Erlandsen und Petersen, Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung des Tuberkulintiters.
10. Erlandsen, Tabelle für die Bestimmung des Tuberkulintiters nach Ellermann und Erlandsen.
11. Feer, Über den Wert der kutanen und konjunktivalen Tuberkulinprobe beim Kinde und über das Wesen der Skrofulose. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd 17.
12. Glintschikoff, Die Veränderungen der Reaktion von Pirquet bei Tuberkulösen unter Einwirkung der Kumysbehandlung. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 28.
13. E. Grundt, Sensibilisierungsversuche und die Prognose. Zeitschr. f. Tbc. Bd. 20.
14. Hamburger, Die Tuberkulose des Kindesalters.
15. Hollensen, Marie, Über den Wert der von Pirquetschen Reaktion für Prognose und Therapie bei den verschiedenen Formen der chirurgischen Tuberkulose. D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 115.
16. Dieselbe, Beitrag zur Therapie und Prognose der Tuberkulose im Säuglingsalter und frühen Kindesalter. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 27.
17. Holmgren, Die Übereinstimmung zwischen dem Verhalten verdünnter Säuren in Löschpapier und der Tuberkulinreaktion in der Haut. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 25.
18. Juergensohn, Über den Wert der quantitativen Tuberkulin-Diagnostik und Therapie. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 29.
19. Kögel, Über die Pirquetsche Kutanreaktion in abgestuften Dosen in bezug auf die Prognose und die Tuberkulintherapie bei der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 23.
20. Derselbe, Die prognostische abgestufte Kutanreaktion mit Tuberkulin als Hilfsmittel zur Auswahl für die Heilstättenkur. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 28.



21. Lossen, Über die Verwertbarkeit der kutanen und konjunktivalen Tuberkulinreaktion zur Diagnose der Lungentuberkulose, unter besonderer Berücksichtigung der Verwendung verschiedener Tuberkulinkonzentrationen. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 17.
22. Mirauer, Über die kutane Tuberkulinreaktion, insbesondere die Ergebnisse von Impfungen mit abgestuften Tuberkulinkonzentrationen. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 18.
23. Much, Eine Tuberkuloseforschungsreise nach Jerusalem. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Suppl.-Bd. 6.
24. Münch, Über die therapeutische Bedeutung der von Pirquetschen Impfung. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 17.
25. von Pirquet, Allergie.
26. Pringsheim, Über den diagnostischen und prognostischen Wert der Wiederholung lokaler Tuberkulininjektionen beim Erwachsenen. M. m. W. 1914. S. 757.
27. Saathoff, Tuberkulindiagnostik und Therapie nebst Stoffwechselversuchen bei der Tuberculinreaktion. M. m. W. 1909. Nr. 40.
28. Szaboky, Über den diagnostischen und prognostischen Wert der Kutanreaktion von Pirquets etc. Zeitschr. f. Tbc. Bd. 17.
29. White, Norman und Züblin, Methode der Bestimmung der Tuberkulindosen für die Therapie auf der Basis einer quantitativen Modifikation der von Pirquetschen Reaktion. Zeitschr. f. Tbc. Bd. 16.
30. Wilms, Zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung der Pirquetschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 7. IX. 1911.
31. Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tbc. Bd. 9.

Die folgenden Publikationen waren uns nur in Referaten zugänglich:

Boschowski, Die kutane Tuberkulinreaktion als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung der Tuberkulose im allgemeinen. Zeitschr. f. Tbc. Bd. 18, aus Wratsch Gaz. 1911.

Eigas, Die Kutireaktion von Lignières, aus Petersb. med. Wochenschr. 1911.

Crowe, Lancet 11. Februar 1911.

Lapschin, Über die prognostische Bedeutung der Kutanreaktion bei Lungentuberkulose. M. m. W. 1911, S. 919, aus Medizinskoje Obesrenije 1910. Nr. 28.

Molezanow, Beobachtungen über die von Pirquetsche Tuberkulinreaktion bei akuten Infektionskrankheiten der Kinder. M. m. W. 1912. Heft 18. S. 999, aus Russky Wratsch 1911. 43.

Morland, Die quantitative kutane Tuberkulinprobe. Zeitschr. f. Tbc. Bd. 20. Heft 7, aus Lancet 1912. 7. Sept.

Steriopulo, Über die diagnostische und prognostische Bedeutung der Tuberkulinproben bei der Tuberkulose. M. m. W. 1911. S. 919, aus Obosrenije 1910. Nr. 20.

The Clinical Value of Pirquets Reaktion (Autor im Referat nicht genannt). Zeitschr. f. Tbc. Bd. 18, aus Brit. med. Journal 11. XI. 1911.



Ergänzung zu den Kurven.

I. Kontr.-Nr. 710. Sp. M., Schüler, 12 Jahre. Tbc.? Kurerfolg: wesentlich gebessert.

II. Kontr.-Nr. 593. L. W., Lehrling, 16 Jahre. Kurerfolg: wesentlich gebessert. Voraussichtliche Erwerbsfähigkeit 1. Stadium II.

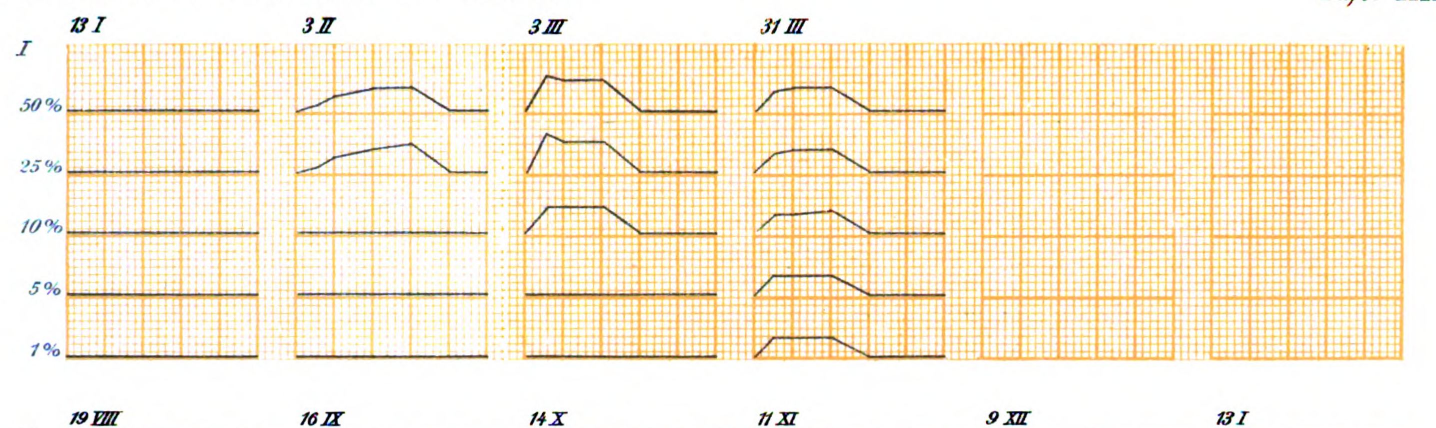
III. Kontr.-Nr. 650. J., Schlosser, 23 Jahre. Kurerfolg: etwas gebessert. Voraussichtliche Erwerbsfähigkeit 1. Stadium III.

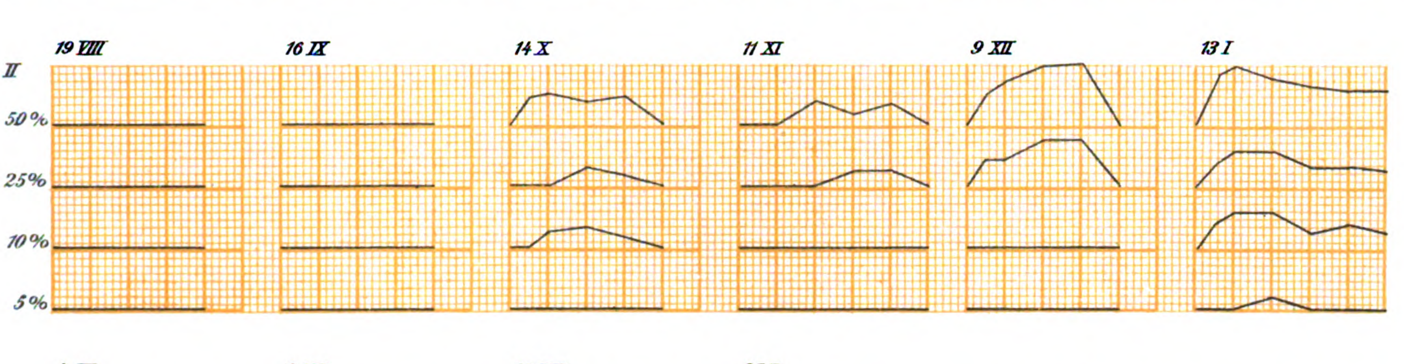
IV. Kontr.-Nr. 697. F. O., Schüler, 14 Jahre. Kurerfolg: stationär. Voraussichtliche Erwerbsfähigkeit 3. Stadium I, Komplik. Gonitis tbc. † kurz nach Austritt.

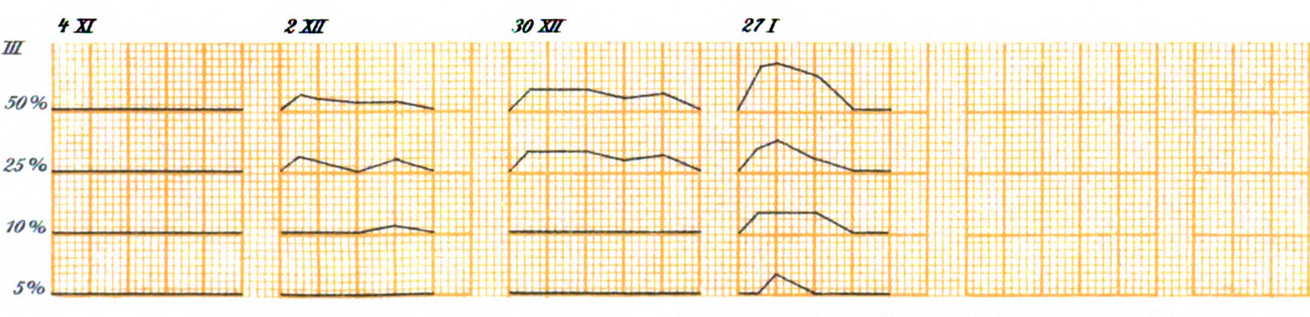
V. Kontr.-Nr. 662. K. A., Kondukteur, 35 Jahre. Kurerfolg: geheilt. Voraussichtliche Erwerbsfähigkeit 1. Stadium I. Alt-Tuberkulinkur.

VI. Kontr.-Nr. 670. R. R., Hausfrau, 29 Jahre. Kurerfolg: etwas gebessert. Voraussichtliche Erwerbsfähigkeit 1. Stadium I. Alt-Tuberkulinkur.



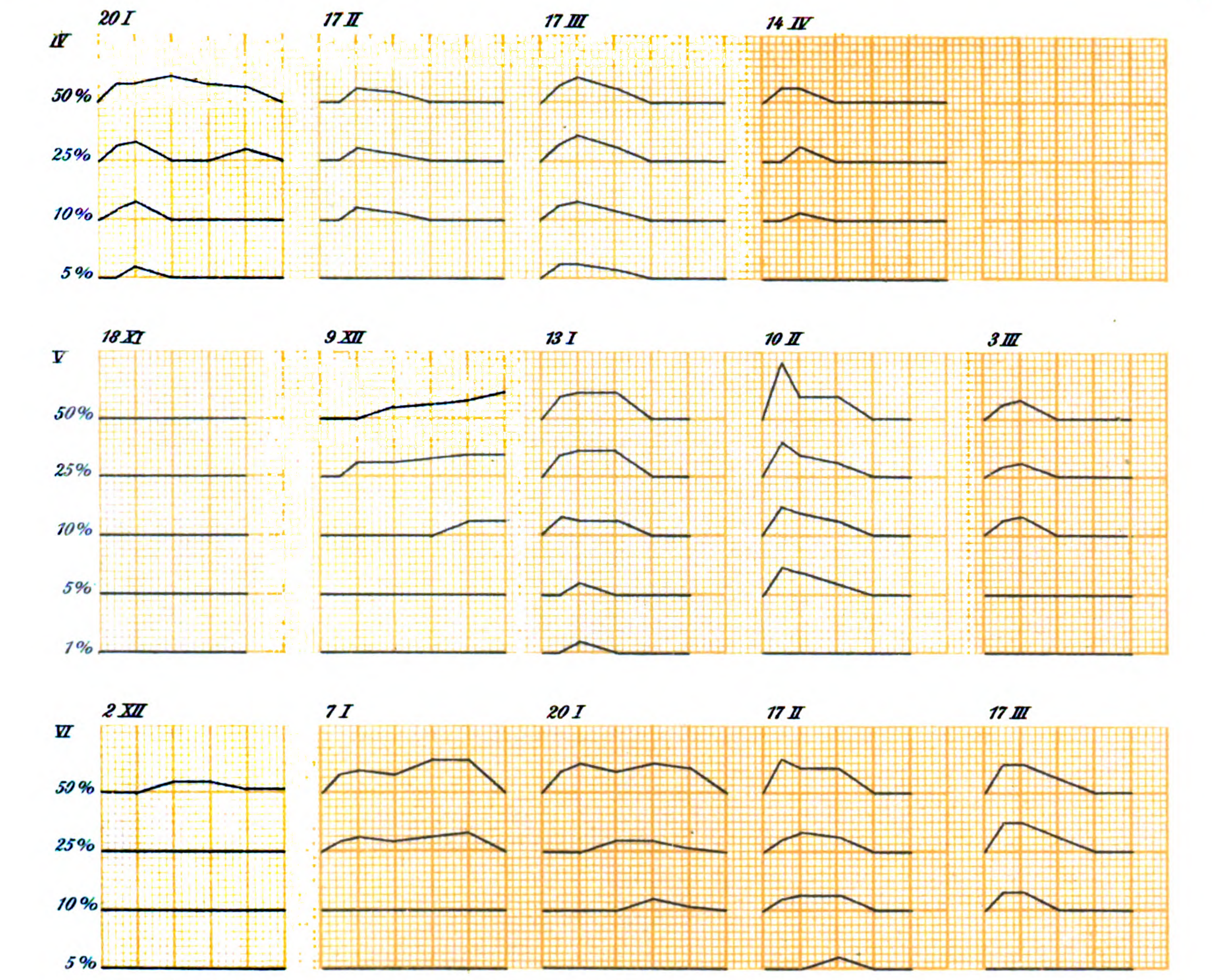






von Salis, 125 Fälle periodisch wiederholter, abgestufter Pirquet-Reaktionen während der Heilstättenkur.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



von Salis, 125 Fälle periodisch wiederholter, abgestufter Pirquet-Reaktionen während der Heilstättenkur.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Zur Frage der Ausbreitungsweise der Tuberkulose im männlichen Genitalsystem.

Von

Prof. M. Simmonds, Hamburg.

In Band 33 Heft 1 dieser Zeitschrift habe ich auf Grund der anatomischen Untersuchung von 200 Fällen von Tuberkulose der männlichen Geschlechtsorgane neben anderen Fragen auch die nach der Ausbreitungsweise des Prozesses im Genitaltraktus behandelt und kam dabei zu dem Schlusse, dass die genitoprimäre Tuberkulose etwa in der Hälfte der Fälle von der Prostata, in je einem Viertel von der Samenblase und dem Nebenhoden seinen Ausgang nähme, dass von diesen Zentren aus die Erkrankung in testifugaler wie testipetaler Richtung sich ausbreiten könne.

In Band 33 Heft 3 dieser Zeitschrift erschien nun ein Aufsatz von Kraemer, der meine Schlussfolgerungen zu widerlegen sucht. Da es sich dabei nicht um rein theoretische, sondern um praktisch recht wichtige Fragen handelt, deren Beantwortung für die Wahl chirurgischer Eingriffe entscheidend sein kann, will ich nicht unterlassen, auf die Einwände des auf dem Gebiete der Tuberkulosenlehre so verdienten Forschers einzugehen.

Ich muss vorausschicken, dass ich in einer Fundamentalfrage mit Kraemer übereinstimme, dass ich die von Baumgarten in seinen klassischen Untersuchungen vertretenen Angaben über die Ausbreitung der Tuberkulose in der Richtung des Sekretstroms völlig anerkenne. Aber es ist ja kein anderer als Baumgarten selbst gewesen, der uns später zeigte, dass Kanalverengerungen und -ver-



legungen den physiologischen Sekretstrom hemmen, ja sogar umkehren können und dass dadurch eine Ausbreitung der Tuberkulose in einer dem ursprünglichen Sekretstrom entgegengesetzten Richtung verursacht werden kann.

Wenn daher Kraemer (S. 260) fragt: „Oder liegen bestimmte Gründe vor, die zur Annahme zwingen, dass der sozusagen physiologische Mechanismus der Tuberkuloseausbreitung nur in den Harnorganen gewahrt bleibt, im Genitalsystem sich aber eine Umkehr gefallen lassen muss? Und was hat im besonderen Simmonds dazu verführt, solches zu glauben", so muss ich ihm erwidern, „verführt" haben mich gerade die überzeugenden Versuche seines Lehrers Baumgarten, verführt hat mich die wohl von keinem bezweifelte Tatsache, dass die anatomischen Verhältnisse im Harnsystem völlig abweichen von dem im Genitaltraktus. Die schwersten tuberkulösen Erkrankungen des Harnleiters lassen das Lumen desselben frei, ja oft ist es sogar weiter als normal. Die geringste tuberkulöse Affektion des Samenleiters hat eine Verlegung und schon sehr frühzeitig einen Verschluss desselben zur Folge. Wenn also eine Tuberkulose der Samenblase oder der Prostata per continuitatem auf den abdominellen Teil des Samenleiters oder auf die Ampullen übergreift, so stockt der Sekretstrom sofort, das Sekret stagniert und in diesem stagnierenden Sekret müssen die Bazillen sich nach allen Richtungen, also auch testipetal ausbreiten.

Umgekehrt werden schon in einem frühen Stadium die Nebenhodenkanälchen durch einen tuberkulösen Prozess völlig verschlossen, damit ist aber der normale Sekretstrom sofort aufgehoben und die Möglichkeit einer testifugalen Ausbreitung der Krankheit mit Hilfe des Sekretstroms ist damit ausgeschlossen. Bei Tuberkulose eines Nebenhodens wird man daher nie Spermatozoen in der gleichseitigen Samenblase antreffen. Die anatomischen Verhältnisse liegen wirklich so einfach, dass es keiner grossen Verführung bedarf, um sich davon zu überzeugen, dass im Genitalsystem die testipetale Ausbreitung der Tuberkulose der häufigere Vorgang sein muss.

Aber nicht allein diese theoretischen Erwägungen sind es gewesen, die mich zu der von Kraemer bekämpften Anschauung verführt haben, sondern auch die Erfahrung, dass man neben einer weit vorgeschrittenen alten Tuberkulose der Samenblase oder der Prostata, neben einer käsigen Zerstörung des intraabdominellen Abschnittes des Samenleiters gar nicht so selten geringe jüngere tuberkulöse Veränderungen im Nebenhoden antrifft, die weit mehr einer von Samenblase und Prostata zum Nebenhoden erfolgten Verschleppung der Krankheit das Wort sprechen.



Wenn die Ansicht Kraemers, dass der Nebenhoden fast immer den Ausgang der Genitaltuberkulose bildet, so müsste man doch unter den Fällen von genitoprimärer Tuberkulose, in denen also das uropoetische System nicht mit beteiligt ist, viel häufiger eine isolierte Hodentuberkulose, als eine isolierte Samenblasen- und Prostatatuberkulose antreffen. Das ist aber nicht der Fall. Im Gegenteil, die isolierte Nebenhodenerkrankung ist weit seltener, als die der intrapelvinen Genitalabschnitte. Das geht aus meiner Statistik ganz einwandfrei hervor. Ja andere Autoren haben noch auffallendere Differenzen gefunden. So sagt Benda, er habe fast nie eine isolierte Nebenhodentuberkulose ohne Beteiligung der Prostata und Samenblase gesehen. Wie will Kraemer diese Erfahrungen mit seiner Annahme einer regelmässigen testifugalen Ausbreitung in Einklang bringen?

In seiner früheren Arbeit (Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 69, S. 333) hatte Kraemer auf Grund der in den Dissertationen von Klieneberger und Koch gegebenen Zahlen die Behauptung aufgestellt, „dass die Nierentuberkulose bei der Genitaltuberkulose des Mannes nicht häufiger vorkommt als bei der Frau“, „die widersprechenden Literaturangaben müssen als irrtümlich, d. h. auf Täuschung beruhend, bezeichnet werden“.

Dem gegenüber konnte ich auf Grund meiner früheren Zusammenstellung von 80 Fällen von Tuberkulose der weiblichen Genitalien (Archiv f. Gynäk. 88, I. 1909) und meiner Zusammenstellung von 200 Fällen von Tuberkulose des männlichen Geschlechtssystem den Nachweis führen, dass jene Kombinationen bei den Frauen in 9 %, bei den Männern dagegen in 52 % der Fälle vorkäme. Ich musste daher die zitierte Behauptung Kraemers als unzutreffend zurückweisen und durfte gewiss aus meinen Zahlen den durch keine theoretischen Auseinandersetzungen anfechtbaren Satz aufstellen: „Dieser enorme Unterschied in der Häufigkeit der Kombination beim Manne und beim Weibe spricht zweifellos dafür, dass bei ersterem ein Übergang der Infektion aus einem System zum anderen stattfindet.“ Einen weiteren Schluss habe ich nicht gezogen.

Im übrigen hat Kraemer aus der Zusammenstellung Klienbergers eine Statistik berechnet, die nicht einwandfrei ist. Kein Anatom wird Fälle von miliarer Tuberkelbildung in der Niere dem Gebiet der Urogenitaltuberkulose zurechnen. Scheidet man aber diese Fälle aus, so finden sich unter Klienbergers 55 Fällen von Tuberkulose des weiblichen Genitaltraktus nur 20, in denen Harnblase und Nieren beteiligt waren. Das würde einem Prozentsatz von



27 entsprechen, nicht von 58 wie Kraemer berechnet hatte. Damit nähert sich aber die Statistik Klienbergers um ein beträchtliches der meinigen.

Zum Schluss seines Aufsatzes kommt Kraemer auf den Widerspruch zwischen den Operationserfolgen nach Entfernung tuberkulös erkrankter Hoden und meiner auf Grund von Beobachtungen am Sektionstisch gezogenen Schlüsse zu sprechen. Ja dieser Widerspruch hat mir auch Kopfzerbrechen gemacht, und ich vermag auch heute nicht eine Erklärung dafür zu geben. Eines konnte ich aber mit Sicherheit behaupten, dass die von klinischer Seite behauptete Heilung der Genitaltuberkulose durch Hodenexstirpation in keinem meiner Sektionsfälle sich feststellen liess. Ich konnte darauf hinweisen, dass in Fällen, in denen die ein- oder die doppelseitige Kastration ausgeführt worden war und die an verschiedenen Komplikationen später zugrunde gegangen waren, auch nicht ein einziges Mal der übrige Genitaltraktus tuberkulosefrei angetroffen wurde. Kraemer fertigt diesen Befund in sehr einfacher Weise ab. Er sagt, die 20 von mir sezierten Fälle, in denen die Kastration resultatlos blieb, entsprechen den 20 % Misserfolgen, welche die Chirurgen zugeben. In 80 % der Fälle erfolge eine Dauerheilung. „Gegensätze bestehen in Wirklichkeit gar nicht zwischen anatomischer und klinischer Erfahrung.“ Ich brauche wohl nicht das Irrtümliche dieses Einwandes hervorzuheben; setzt er ja stillschweigend bei den Operierten ein ewiges Leben voraus, sonst müsste doch innerhalb eines Vierteljahrhunderts der eine oder der andere derselben zugrunde gegangen und auf dem Seziertisch beobachtet worden sein. Gerade der Umstand aber, dass ich unter den 20 zur Sektion gelangten Kastrationsfällen, auch nicht ein einziges Mal einen günstigen Einfluss der Operation auf den Verlauf der Genitaltuberkulose feststellen konnte, musste meine durch die anatomische Beobachtung gewonnene Auffassung stützen, dass der tuberkulöse Prozess im Genitalsystem viel häufiger von den Beckenabschnitten als vom Nebenhoden seinen Ausgang nimmt. Gerade der von Kraemer empfohlene Beweis „ex juvantibus“ spricht für die Richtigkeit meiner Auffassung.

Wer den Beweis für den Nutzen der einfachen Kastration bei Genitaltuberkulose erbringen will, soll Fälle sammeln, in denen so operierte Individuen nach ihrem Ableben keine tuberkulöse Veränderungen im Genitaltraktus mehr erkennen lassen. Ich stelle freilich noch ein zweites Postulat, dass die exstirpierten Hoden histologisch untersucht wurden und sich als einwandsfrei tuberkulös erwiesen. Diese Forderung ist nicht überflüssig; ist mir doch schon mancher exstirpierter Hoden mit der Diagnose Tuberkulose zugeschickt worden,

der sich später als subakute und chronische Epididymitis oder als syphilitisch erwiesen hat.

Es wäre gewiss im Interesse einer Lösung der praktisch so wichtigen Frage, wenn solche Fälle gesammelt würden. Finden sich dann auch anatomisch einwandfreie Heilungsfälle in genügender Zahl, so werde ich keinen Augenblick zögern, mich der Ansicht Kraemers anzuschliessen. Bis dahin aber habe ich keinen Anlass, die von mir aufgestellten Thesen zu ändern.



Aus der Brustklinik, Upsala. (Dir.: Prof. Dr. R. Friberger.)

Ein Vergleich zwischen Lungentuberkulösen und Gesunden hinsichtlich tuberkulöser Exposition im Kindesalter.

Von

Arvid Wallgren,
Assistenzarzt.

Wie bekannt sein dürfte, war man vor einem Jahrzehnt fast allgemein der Ansicht, dass die Lungenschwindsucht beim erwachsenen Menschen infolge einer direkten Primärinfektion der Lungen des Erwachsenen entstehe. Seit dem Jahre 1903, als v. Behring[1]) diese Auffassung der Phthise angriff und erklärte, es fehle jeder Beweis dafür, dass Tuberkelbazillen jemals durch Einatmen bei einem erwachsenen, zuvor tuberkelfreien Menschen Lungenkrankheit erzeugt hätten, ist diese Frage oft und viel umstritten worden. v. Behring meinte, dass die Entstehung der Lungenschwindsucht in den Kinderjahren zu suchen sei; er fasste sie als das Endstadium einer Infektion im Kindesalter auf.

v. Behring blieb jedoch nicht lange der einzige Vertreter der Ansicht, dass die Infektion im Kindesalter für die Entstehung der Lungenschwindsucht von grosser Bedeutung sei. Eine Reihe von Forschern haben sich dieser Theorie angeschlossen und sind warm dafür eingetreten; durch ihre mittelst verschiedener Untersuchungsmethoden gewonnenen Erfahrungen suchen sie die Richtigkeit derselben zu beweisen.

So haben z. B. Tuberkulinuntersuchungen an Kindern ergeben, dass im Pubertätsalter beinahe alle Fälle positiv reagiert haben, d. h. mit

[1]) Tuberkulosebekämpfung. Naturforscherversammlung. Kassel 1903.



Tuberkulose infiziert waren. In Übereinstimmung hiermit haben nun verschiedene Sektionsstatistiken ergeben, dass fast alle Menschen in irgend einer Form Tuberkulose im Körper haben oder gehabt haben.

Durch Tierexperimente, die von verschiedenen Forschern besonders von Römer[1]) ausgeführt wurden, ist nachgewiesen worden, dass eine gelinde Infektion von Tuberkulose gegen eine erneute Infektion einen gewissen Schutz bieten kann. Hierauf nun sollte es zurückzuführen sein, dass die tuberkulöse Infektion bei Erwachsenen in den meisten Fällen keine Tuberkulose zur Folge hat. Die Infektion trifft ja fast immer ein früher in der Kindheit infiziertes, d. h. gewissermassen immunes Individuum. Nur wenn die neue Infektion massenhaft oder sehr virulent ist oder wenn die Immunität schwächer geworden ist, entsteht Lungenschwindsucht.

Eine neue Infektion, meint Römer, brauche nicht von aussen her zu kommen, sie käme vielmehr von innen, von dem primären Herd der Kinderjahre, d. h. sie wäre eine metastatische Autoinfektion. Die Ursache, weshalb nur gewisse Kinderinfektionen zu einer solchen Reinfektion der Erwachsenen und damit zu Lungenschwindsucht führen, sollte in der Quantität und Qualität der primären Infektion liegen. Ist diese intensiv, so ist die Bedingung für eine in späteren Jahren auftretende Lungenschwindsucht gegeben, ist sie dagegen weniger beträchtlich, so wird eine Immunität erworben, die einen, wenn auch nur begrenzten Schutz gegen spätere Tuberkulose bietet.

Sind nun diese Theorien richtig, so könnte man häufig intensive Infektionsgelegenheiten — Expositionen — während der Kindheit in der Anamnese Lungentuberkulöser nachweisen, während dies bei der Anamnese von Individuen mit gesunden Lungen nicht der Fall wäre, ein deutlicher Unterschied liesse sich hier nachweisen.

Es ist ja allgemein bekannt, wie häufig die Anamnese eines lungenschwindsüchtigen Patienten zeigt, dass Lungenschwindsucht in der Familie des Kranken vorgekommen ist. Damit ist jedoch weder gesagt, dass die Infektion gerade von dem tuberkulösen Verwandten übertragen worden sein muss, noch dass der Kranke mehr der Ansteckungsgefahr ausgesetzt worden ist, als vielleicht ein anderer, in dessen Familie keine Tuberkulose vorkam. Um annehmen zu können, dass eine Exposition für Tuberkulose stattgefunden hat, muss nachgewiesen werden, dass eine Berührung zwischen der eventuellen tuberkulösen Ansteckungsquelle und dem Infizierten erfolgt ist.

Welch ein Unterschied zwischen tuberkulöser Exposition und tuberkulöser Heredität — wenn man dieses Wort verwenden darf —

[1]) Brauers Beiträge Bd. XI, XIII, XVII und XXII.

bestehen kann, ist aus folgenden, von Tillisch[1]) gefundenen Zahlen zu ersehen. Er hat die Anamnese von 841 Lungenschwindsüchtigen (398 Männern und 443 Frauen) mit Rücksicht auf das Vorkommen einer Exposition für Tuberkulose während der Kindheit bearbeitet. Nur in 168 Fällen = 20 % (17,3 % Männer und 22,3 % Frauen) konnte er nachweisen, dass der Kranke im Kindesalter der Tuberkulose ausgesetzt war. Dagegen fand sich in 385 Fällen = 45,8 % bei Eltern und Geschwistern Tuberkulose. Die Ursache dieses grossen Unterschiedes zwischen der Exposition eines Kindes und der Familientuberkulose dürfte teils darin zu suchen sein, dass eine grosse Anzahl von tuberkulösen Krankheitsfällen in der Familie des Patienten erst vorgekommen sind, nachdem er die Kinderjahre hinter sich hatte; teils darin, dass bei den Geschwistern die Tuberkulose erst aufgetreten ist, nachdem sie das Elternhaus verlassen hatten, der Patient demnach also nicht mit ihnen in Berührung gewesen war. Ferner dürfte es leichter sein, eine positive Familienanamnese eines Lungenschwindsüchtigen als eine positive Exposition in der Kindheit nachzuweisen.

Es ist natürlich eine heikle Sache aus Angaben in der Anamnese betreffs der Exposition in der Kindheit sichere Schlüsse zu ziehen. In wie hohem Grade anamnestische Auskünfte irreführen können, weiss jeder Arzt aus eigener Erfahrung. Jede Aufnahme einer wirklich zuverlässigen Anamnese stellt grosse Anforderungen sowohl an die Tüchtigkeit als auch an die Geduld und Zeit des Arztes. Es ist selbstverständlich, dass die Art und Weise, sowie die Gründlichkeit beim Ausfragen eine grosse Rolle spielen. Das Ergebnis der Anamnese ist jedoch auch zu einem gewissen Grad von dem intellektuellen Niveau des Ausgefragten abhängig, ferner von seiner Fähigkeit, erlebte Momente im Gedächtnis festzuhalten und besonders schliesslich von der Affektsbetonung, die die einzelnen früheren Ereignisse begleitet hat. Diese wiederum dürfte auf einer derzeitigen, allgemeinen Kenntnis des Wesens und der Ursache der Krankheit, besonders der Ansteckungsgefahr, beruhen (Bruch und Steinberg[2])). Ferner muss man, wie auch Römer[3]) betont, in Betracht ziehen, dass der Tuberkulöse leicht dazu neigt, seine Krankheit mit einer naheliegenden Ursache in Zusammenhang zu setzen, was ja leicht erklärlich ist, da jeder Kranke wohl lieber an einer akuten als an einer lange vorhandenen chronischen Krankheit leiden will.

---

[1]) Alb. Tillisch: Omkring spörg maalet exogen eller endogen reinfection ved lungetuberkulose. Medicinsk Revue 31 Aarg. M. 5.

[2]) Bruch und Steinberg: Die Verbreitung der Lungentuberkulose in Breslauer Familien, Wohnungen und Werkstätten. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 71.

[3]) Brauers Beiträge Bd. XVII.

In der Literatur finden sich mehrere statistisch anamnestische Untersuchungen, die alle unternommen worden sind, um die Bedeutung der Exposition bzw. der primären Kindheitsinfektion für eine in späteren Lebensjahren ausgebrochene Lungentuberkulose zu erforschen.

So haben Ritter und Vehling[1]) im Sanatorium Edmundstal anamnestische Auskünfte von 200 mit Lungentuberkulose behafteten Patienten (100 Männern und 100 Frauen) mit Rücksicht auf das eventuelle Vorkommen einer tuberkulösen Infektion in der Kindheit bearbeitet. Als Ausdruck einer solchen Infektion betrachten diese Verfasser chronische Drüsenanschwellungen, Knochen- und Gelenkkrankheiten, chronische Katarrhe in den Atmungsorganen, chronischen Eiterfluss aus den Ohren; ferner rechnen sie auch zu den Infizierten die seit der Kindheit schwachen, kränklichen, sowie blutarmen Individuen, besonders wenn sich diese Schwäche in unregelmässigem Schulbesuch, in Unfähigkeit für körperliche Arbeit in späteren Jahren, in Militäruntauglichkeit usw. gezeigt hat. Die Forscher gehen jedoch zu weit darin, alle diese Schwächesymptome als einen Ausdruck der Tuberkulose zu betrachten. Aller Wahrscheinlichkeit nach würden sie in ihrer Praxis nicht Tuberkulose bei solchen Kindern festgestellt haben, an denen einige dieser Symptome vorhanden waren.

Von den 200 Patienten waren 41 Männer und 54 Frauen in der Kindheit mit Tuberkulose infiziert worden und hatten mit tuberkulösen Eltern und Geschwistern zusammengelebt. 37 Männer und 33 Frauen waren in der Kindheit infiziert worden, ohne dass bei Eltern oder Geschwistern Tuberkulose vorgekommen war. 8 Männer und 6 Frauen sind der Ansteckung von Eltern oder Geschwistern ausgesetzt gewesen, haben jedoch keine Symptome von tuberkulöser Infektion gezeigt. Schliesslich sind 14 Männer und 7 Frauen weder einer Ansteckung ausgesetzt gewesen noch haben sie in ihrer Kindheit Symptome von Tuberkulose gezeigt. Tuberkulöse Infektion in der Kindheit ist also bei 165 Fällen, von welchen 87 Frauen und 78 Männer waren, aufgetreten. 49 Männer und 60 Frauen sind der Ansteckung von Eltern oder Geschwistern ausgesetzt gewesen.

v. Hellens[2]) hat aus dem Sanatorium Nummela ein Material von 1400 Fällen mit Lungentuberkulose gesammelt und bei einer ähnlichen Untersuchung gefunden, dass nur in 16,29 % aller Fälle weder das Vorhandensein von Tuberkulosesymptomen in der Kindheit noch Tuber-

[1]) Ritter und Vehling: Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 1924.

[2]) Finska läkaresällskapets handlingar. Bd. LV. Nr. 5.

kulose bei den nächsten Angehörigen konstatiert werden konnte. Er hat jedoch nicht die Ansteckungsmöglichkeiten in der Kindheit angegeben, sondern nur das Vorhandensein von Tuberkulose in der Familie, und zwar bei Eltern und Geschwistern. Seine Arbeit zeigt also, was man die Heredität der Lungenschwindsüchtigen für Tuberkulose nennen könnte, nicht aber ihre Exposition für Tuberkulose in der Kindheit.

Bruch und Steinberg[1]) haben nach Fragebogen, die sie durch die Gemeindepflegerin in Breslau ausgehen liessen, und nach eigenen Untersuchungen an 300 Fällen mit Lungentuberkulose die Exposition für Tuberkulose und die Krankheitssymptome in der Kindheit genau studiert. Sichere Exposition in der Kindheit haben sie in 29,5 % gefunden, in 38,9 % entweder in der Kindheit oder im späteren Alter und in 31,6 % im späteren Alter.

Freymuth[2]) hat die Anamnese von 510 Phthisikern aufgenommen, seiner Meinung nach fanden sich keine Beweise dafür, dass der grösste Teil oder auch nur ein erheblicher Teil schon als Kind tuberkulös infiziert worden war. Seine Anamnesen sind jedoch nicht mit besonderer Rücksicht auf die Möglichkeit einer Exposition im Kindesalter aufgenommen und deshalb will ich hier nicht näher darauf eingehen.

Viel zitiert worden sind Hillenbergs[3]) Untersuchungen. Unter 1000 Fällen mit Lungentuberkulose fand er in 41 % eine sichere Infektionsquelle, aber nur in 14,3 % war die Ansteckung in der Kindheit erfolgt. Deshalb ist er der Ansicht, dass die Lehre, die Lungenschwindsucht bei Erwachsenen sei nur ein Produkt einer metastatischen Autoinfektion von einem infantilen Herd, unhaltbar sei. Hillenbergs Untersuchungen weisen jedoch grosse Fehlerquellen auf. Der grössere Teil seiner Fälle bestand z. B. aus bereits Gestorbenen, einige waren sogar schon mehrere Jahre tot. Über diese nun sichere Auskünfte betreffs Exposition für Tuberkulose zu erhalten, ist natürlich in den meisten Fällen unmöglich. Gewisse Schlüsse[4]), die er gezogen hat, sind jedoch von Interesse. Er meint, dass die Infektionen, wo die Quelle für die Infektion nicht bekannt ist, gutartiger Natur sind und bei höherem Alter nicht zu manifester Tuberkulose führen, sondern vielmehr immunisierend wirken.

Nikolski[5]) hat eine Anamneseuntersuchung über das Auftreten der Tuberkulose innerhalb der Familie an 113 Patienten ausgeführt,

[1]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 71.
[2]) Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 33.
[3]) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 65.
[4]) Tuberkulosis. 1911.
[5]) Zeitschrift für Tuberkulose Bd. 7.



von diesen hatten 58 Lungentuberkulose, die anderen 55 waren nicht tuberkelkrank. Er fand Familientuberkulose bei den Lungentuberkulösen in 87,90 %, bei den Nichttuberkulösen in 34,5 %. Die Eltern waren in 50 % bzw. 11 % tuberkelkrank, und deshalb nimmt Nikolski an, dass die tuberkulösen Patienten fünfmal mehr als die nichttuberkulösen Individuen der Infektion ausgesetzt worden sind. Angesichts des Unterschiedes, der sich zwischen „tuberkulöser Heredität" und tuberkulöser Exposition findet, und auf den auch ich aufmerksam gemacht habe, muss man diesen Schlusssatz Nikolskis wahrscheinlich als nicht völlig mit der Wirklichkeit übereinstimmend ansehen. Könnte man Heredität und Exposition als gleichwertig betrachten, so wäre ja Nikolskis Untersuchung als eine Stütze für die Römersche Theorie von der metastatischen Autoinfektion anzusehen.

Betreffs der jetzt besprochenen Untersuchungen kann zu allererst bemerkt werden, dass die extrafamiliäre Exposition im Kindesalter oft allzuwenig beachtet worden ist. Des weiteren hat man oft zwischen „tuberkulöser Heredität" und tuberkulöser intrafamiliärer Exposition keinen genügenden Unterschied gemacht. Die Schlüsse divergieren auch merklich.

Bei dieser Sachlage habe ich, um das Verhalten der tuberkulösen Infektion in der Kindheit zur Lungenschwindsucht in späteren Jahren zu beleuchten mit Rücksicht auf das Vorkommen sicher nachweisbarer Kindheitsexposition sowohl innerhalb als ausserhalb der Familie einen Vergleich zwischen Individuen mit Lungentuberkulose und solchen mit gesunden Lungen angestellt. Mit der Familie werden hier sowohl Eltern und Geschwister des Betreffenden als auch die Grosseltern und die Geschwister der Eltern gemeint.

Mein Material von Lungentuberkulösen bestand aus 100 Patienten, die im Jahr 1914 in der Brustklinik des Akademischen Krankenhauses zu Upsala behandelt wurden. Nur durchaus sichere Fälle von Lungentuberkulose sind aufgenommen worden, und von diesen nur die, die unter 40 Jahren waren. Was die Zuverlässigkeit in den Angaben über die Kindheit anbetrifft, so wird diese natürlich mit zunehmenden Jahren geringer. Bei einem Patienten, der über 40 Jahre alt ist, ist es selten, sichere Anskünfte über die Kinderjahre zu erhalten. Die grösste Anzahl der Patienten stammt aus mehr oder weniger armen Häusern, wo die Ansteckungsgefahr sicher grösser war, als bei Patienten aus den oberen Klassen, ein Umstand, der jedoch vielleicht dadurch aufgewogen wird, dass man von ersteren nicht ebenso genaue und zuverlässige Auskünfte über die eigene Person verlangen kann, als es bei letzteren der Fall ist. Die Auskünfte in der Anamnese sind, was die Exposition in den Kinderjahren angeht, soweit es mög-



lich war, ausser vom Patienten selbst, auch von den nächsten Angehörigen desselben eingezogen worden. Oft ist eine vom Patienten selbst abgegebene negative Anamnese nach Ausfragen z. B. von der Mutter des Betreffenden in eine positive verwandelt worden, da man von dieser Auskünfte über die Ansteckungsquelle während der Kinderjahre erhalten hatte.

Die Anamnesen, die zum Teil von dem früheren Assistenten, Dr. Erik Ericsson und zum grössten Teil von mir selbst herrühren, sind alle nach einem einheitlichen Plan und mit besonderer Rücksicht auf eventuelle Expositionen in der Kindheit aufgenommen worden. Nur in den Fällen, wo man mit Sicherheit nachweisen konnte, dass der Patient während seiner Kindheit wirklich einer intimen Berührung mit einem hustenden Lungenkranken ausgesetzt war, habe ich geglaubt annehmen zu dürfen, dass eine Exposition für Tuberkulose vorgelegen hat. Als eine Ansteckungsquelle, d. h. als hustende Schwindsüchtige betrachtete man solche Personen, die an langwierigen Hustenkrankheiten gestorben sind, die an langwierigem Husten mit Lungenblutungen gelitten haben, oder von denen die Patienten selbst angeben, dass sie an Lungenschwindsucht, Blutsturz oder Kehlkopfschwindsucht gelitten haben oder daran gestorben sind. Nun könnte die Möglichkeit vorhanden sein, dass dieser oder jener der Hustenden, der als eventuelle Ansteckungsquelle angesehen wurde, nicht an Lungenschwindsucht, sondern an einer anderen chronischen Hustenkrankheit z. B. Emphysembronchitis, Bronchiektasien etc. gelitten hat; ich habe mich jedoch so viel wie möglich bemüht, diese Fehlerquellen unter meinem Material zu vermeiden.

Einen ganz sicheren Zeitpunkt für die Infektion festzustellen stösst auf grosse Schwierigkeiten. Man bekommt z. B. die Auskunft, die Mutter sei an der Schwindsucht gestorben, als der Patient 14 Jahre alt war, seit etwa 5 Jahren vor ihrem Tode hätte sie gehustet. Das Kind ist demnach zwischen dem 9. und 14. Lebensjahre der Ansteckung von seiten der Mutter ausgesetzt gewesen, in welchem Jahre nun die Infektion eingetreten ist, ist natürlich schwieriger zu bestimmen. Ich habe angenommen, dass die zu einer Infektion führende Exposition zu der Zeit stattgefunden hat, wo das Kind zum ersten Male der Ansteckung ausgesetzt gewesen ist, in diesem Falle also im 9. Lebensjahre.

Beim Aufnehmen der Anamnese betreffs der Exposition habe ich mich zuerst danach erkundigt, ob ein Fall von Lungentuberkulose in der Familie des Patienten vorgekommen war. Wurde diese Frage positiv beantwortet, so habe ich nachgeforscht, wann der Lungenschwindsüchtige zu husten angefangen habe, und ob der Patient mit



ihm in Berührung gewesen war, und wenn dies der Fall war, wann. Ferner habe ich den Patienten nach allen Personen ausgefragt, die sich zu einem bestimmten Zeitpunkt während seiner Kindheit in seinem Elternhause aufgehalten haben, wer diese Personen waren, und ob einer von ihnen gehustet oder Tuberkulose gehabt hat. Hatte sich eine hustende Person im Elternhaus des Patienten aufgehalten, so habe ich zu erkunden gesucht, ob dieser Hustende an Lungentuberkulose gelitten hat. Auf gleiche Weise ist der Patient über seine Nachbarn, seine Spiel- und Schulkameraden etc. ausgefragt worden. Ich habe mich erkundigt, wann der Patient sein Elternhaus verlassen hat, wo er sich dann aufgehalten hat, ob sich hustende Personen in seiner Umgebung befunden haben usw.

Die Personen mit gesunden Lungen, an denen ich ähnliche anamnestische Untersuchungen über das Vorkommen einer Exposition für Tuberkulose während der Kindheit unternommen habe, waren 100 Personen bis zum 40. Lebensjahre; teils gehörten sie dem Krankenhauspersonal an, teils den Patienten der Poliklinik und teils den jungen Medizinern, die im Krankenhause arbeiteten. Letztere hatten den Auftrag, sich während der Ferien bei ihren Angehörigen über eine Infektionsmöglichkeit in der Kindheit zu erkundigen und bei ihrer Rückkehr schriftliche Angaben hierüber zu machen.

Betreffs der Möglichkeit eines Vergleiches zwischen den anamnestischen Angaben der Lungenschwindsüchtigen mit entsprechenden Angaben der Gesunden, mag darauf aufmerksam gemacht werden, dass ein lungenschwindsüchtiger Patient in seiner Umgebung dem Auftreten der Krankheit, an der auch er leidet, mehr Beachtung schenkt als ein Gesunder. Dieses könnte nun dazu beitragen, die Frequenz des positiven anamnestischen Befundes jener Kategorie zu erhöhen. Es muss jedoch andererseits darauf hingewiesen werden, dass eine grosse Anzahl der in Frage kommenden Gesunden mehr als der Durchschnitt der übrigen dazu fähig waren, vollständige Angaben zu liefern. Besonders gilt dies von den unter das Material aufgenommenen Medizinern und den 38 Krankenpflegerinnen.

Es fragt sich ferner, ob die beiden Kategorien — die Lungenkranken und die Gesunden — gleich situierten Klassen angehört haben, so dass ein Vergleich möglich ist. Unter der ärmeren Bevölkerung bieten sich ja grössere Möglichkeiten für eine Exposition als unter den reichen. Ungefähr die Hälfte meines Materials von Gesunden bestand aus solchen Personen, die derselben Klasse angehörten, wie meine lungenkranken Patienten. Die andere Hälfte, die Pflegerinnen und die Mediziner, hat sicher den grössten Teil ihrer Kindheit in besser situierten Familien zugebracht als diese. Dass dieser soziale Unter-

schied doch nicht allzuviel zu sagen hat, geht daraus hervor, dass nicht weniger als 6 von den 20 Medizinern Angaben über Exposition in der Kindheit gemacht haben.

Alle als mit gesunden Lungen Angegebenen sind einer Untersuchung der Lungen unterzogen worden. Nur diejenigen, deren Lungen bei einer gewöhnlichen physikalischen Untersuchung ein völlig physiologisches Verhalten zeigten, und die subjektiv keine Lungensymptome gehabt haben, sind zu der Gruppe der Gesunden gerechnet worden. Ergab die physikalische Untersuchung zweifelhafte Resultate, so wurde eine Röntgenuntersuchung zu Hilfe genommen. Von den 100 Personen mit gesunden Lungen bestand die eine Hälfte aus Männern, die andere aus Frauen, von den Lungenkranken waren 46 Männer und 54 Frauen.

Tabelle 1.

Lungentuberkulöse.

Die tuberkulöse Exposition geschah zwischen

Infektionsquelle	0—5 Jahren		5—10 Jahren		10—15 Jahren		Summa
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Eltern	7	4	1	3	7	5	27
Geschwister	1	—	—	1	4	—	6
Andere Verwandte	1	1	2	4	1	2	11
Ausserhalb der Familie Stehende	1	—	1	1	2	2	7
	10	5	4	9	14	9	51

Tabelle 2.

Individuen mit gesunden Lungen.

Die tuberkulöse Exposition geschah zwischen

Infektionsquelle	0—5 Jahren		5—10 Jahren		10—15 Jahren		Summa
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Eltern	—	—	—	—	2	—	2
Geschwister	—	—	—	—	1	1	2
Andere Verwandte	—	—	3	—	—	—	3
Ausserhalb der Familie Stehende	1	—	1	2	2	—	6
	1	0	4	2	5	1	13

Betreffs obiger Tabellen, in denen die Ergebnisse vorliegender Untersuchung zusammengefasst worden sind, mag zuerst auf ein paar Details aufmerksam gemacht werden. Es ist in die Augen fallend, dass die Männer häufiger eine positive Anamnese als die Frauen abgegeben haben; im Gegensatz zu dem, was andere Forscher gefunden haben und was sie dahin erklären, dass die von Männern abgegebenen anamnestischen Angaben sehr oft unvollständiger sind als die

von den Frauen. Von den Lungenkranken haben 60,9 % der Männer und 42,6 % der Frauen, von den Gesunden 20 % der Männer und 6 % der Frauen über Exposition für Tuberkulose in der Kindheit Angaben gemacht.

Die Ansteckungsquellen waren unter den Lungenkranken in 27 Fällen die Eltern, in 6 Fällen die Geschwister, in 11 Fällen andere Angehörige und in 7 Fällen ausserhalb der Familie stehende Personen. Die Individuen mit gesunden Lungen waren in 2 Fällen von den Eltern, in 2 Fällen von den Geschwistern, in 3 Fällen von anderen Angehörigen und in 6 Fällen von Lungenkranken ausserhalb der Familie einer Exposition ausgesetzt. Auffallend ist die grosse Expositionszahl durch ausserhalb der Familie Stehende sowohl bei den Lungenkranken als bei den Gesunden, zusammen nicht weniger als 13 Fälle. Ich habe keine Angaben über diese extrafamiliäre Exposition in der Kindheit von anderer Seite gefunden, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass diese Möglichkeit nicht hinreichend beachtet worden ist. Es kann daher vielleicht von Interesse sein, diese Fälle als Beispiele solcher Exposition näher zu beschreiben:

1. A. H., 23 Jahre alt, lungentuberkulös. Nummer des Krankenjournals 58: 1914. Die Mutter ist an Krebs gestorben; der Vater an einer unbekannten Krankheit, als Pat. ein kleines Kind war. Ein Bruder ist gesund. Als Pat. 14 Jahre alt war, wohnte er in demselben Hause, wie ein lungenschwindsüchtiger Mann in mittleren Jahren, mit dem er zuweilen in Berührung war.

2. A. A., 36 Jahre alt, lungentuberkulös. 102: 1914. Die Eltern starben an einer unbekannten Krankheit, als Pat. drei Jahre alt war. Drei Geschwister sind gesund. Nach dem Tode der Eltern kam Pat. in eine Versorgungsanstalt, wo er mit einem hustenden Manne zusammengewohnt und oft aus demselben Glase wie dieser getrunken haben soll.

3. M. N., 28 Jahre alt, lungentuberkulös. 81: 1914. Die Eltern sind am Leben. Die Mutter hat ungefähr seit dem 10. Lebensjahre des Patienten gehustet. Der Arzt hat sie jedoch nach wiederholten Untersuchungen für tuberkulosefrei erklärt. Zwei Geschwister sind gesund. Pat. war während seiner ganzen Kindheit täglich mit einem Mädchen zusammen, das viel gehustet hat und an Schwindsucht gestorben ist.

4. A. S., 29 Jahre alt, lungentuberkulös. 117: 1914. Eltern und drei Geschwister sind gesund. Als der Patient den Konfirmandenunterricht besuchte, wohnte er in einer schwindsüchtigen Familie.

5. N. J., 20 Jahre alt, lungentuberkulös. 118: 1914. Eltern und neun Geschwister sind gesund. Als Pat. die Schule besuchte, hatte er einen hustenden Schulkameraden, der später an Lungenschwindsucht gestorben ist.

6. F. K., 36 Jahre alt, lungentuberkulös. 132: 1914. In der Familie ist keine Tuberkulose. Ein Schulkamerad, mit dem Pat. verkehrt hat, war lungenkrank.

7. E. F., 17 Jahre alt, lungentuberkulös. 141: 1914. Eltern und vier Geschwister sind gesund. Ein Bruder ist an Lungenentzündung gestorben. Als Pat.

15 Jahre alt war, wohnte er ein Jahr lang in einer lungenschwindsüchtigen Familie. Eine andere Infektionsquelle ist nicht bekannt.

8. T. O., cand. med., gesund. In der Familie ist keine Tuberkulose. Ein Schüler in seiner Klasse starb an Schwindsucht, als T. O. 12 Jahre alt war.

9. A. T., 21 Jahre alt, cand. med., gesund. Eltern und Geschwister sind gesund. Keine Lungenschwindsucht in der Familie. Als A. T. 5—6 Jahre alt war, hielt sich eine lungenkranke Person in der Familie auf.

10. A. B., 17 Jahre alt, Gärtnerlehrling, lungengesund. In der Familie ist keine Schwindsucht vorgekommen. Als A. B. 14 Jahre alt war, besuchte er öfters einen alten hustenden Mann, der wahrscheinlich lungenkrank war.

11. J. P., Schüler, lungengesund. Pat. war zwischen seinem 5.—15. Lebensjahr häufig mit einem Mädchen zusammen, das 17 Jahr alt an einer tuberkulösen Meningitis gestorben ist, und in dessen Elternhaus mehrere der Familienmitglieder an Tuberkulose gelitten und gehustet haben sollen. Pat. war oft in dieser Familie.

12. A. A., 33 Jahre alt, Krankenpflegerin, gesund. Die Eltern sind gesund. Pat. hat elf Geschwister gehabt, von denen sieben tot sind. Eins derselben starb an einer Darmkrankheit, mehrere an akuten Lungenkrankheiten nach Masern; eins infolge von „Schlag“, eins an unbekannter Krankheit. Im Jahre 1889 pflegte die Mutter eine lungenkranke Frau, und bekam von dieser eine Decke, die nicht desinfiziert worden war. Dasselbe Jahr starb ein elf Monat altes Kind an Meningitis. 1889—1894 war A. A. für Tuberkulose ausgesetzt. Sie half zu der Zeit bei der Pflege eines lungenkranken Mädchens, das später an Tuberkulose starb. Eine Schwester, 1884 geboren, hustete als Kind viel und hat jetzt eine Spitzenaffektion. Ein Bruder, 1887 geboren, hat Lungenbluten und Pleuritis gehabt.

13. K. P., 25 Jahre alt, cand. med., gesund. Eltern und Geschwister leben, alle sind vollkommen gesund. Kein Fall von Lungenkrankheit in der Familie. Im Alter von 2½ bis zu 15 Jahren war Pat. oft in einer Familie, wo sich eine lungenkranke Person aufhielt. Diese kannte die Ansteckungsgefahr und benutzte ein Taschenspuckgefäss, beobachtete auch andere Vorsichtsmassregeln, um einer Ansteckung vorzubeugen. Als Pat. sechs Jahre alt war, kam eine völlig gesunde Erzieherin ins Haus. Nach 2½ Jahren bekamen alle Geschwister Keuchhusten, auch die Erzieherin fing zu husten an, wurde nach zwei Monaten vom Arzte untersucht, der gallopierende Schwindsucht feststellte, kurze Zeit darauf starb sie. Während dieser Zeit war K. P. jedoch in keiner Berührung mit ihr gewesen.

Was nun die Hauptfrage selbst angeht, so geht aus den Tabellen hervor, dass sich eine tuberkulöse Exposition in der Kindheit in 51% der Fälle unter den Lungenkranken, aber nur in 13% unter den Gesunden nachweisen liess. Es versteht sich von selbst, dass es sich hinsichtlich beider Kategorien um Minimumzahlen handelt; für die Patienten sind natürlich öfter Expositionen für Tuberkulose, als nachgewiesen werden konnte, vorhanden gewesen; die hier angegebenen können jedenfalls für so gut wie sicher betrachtet werden.

Der Unterschied zwischen den Gesunden und den Kranken ist auffallend; das Verhältnis ist ungefähr wie 1:4. Bietet nun auch eine Untersuchung wie diese in mancher Hinsicht vielleicht nicht



völlige Sicherheit, so dürfte jedoch ein so ausgeprägtes Resultat nicht ausschliesslich dem Zufall zuzuschreiben sein. Im Gegenteil scheint man nach vorliegender Untersuchung berechtigt zu sein, auf das Vorkommen eines Zusammenhanges zwischen der tuberkulösen Exposition während der Kindheit und der Lungenschwindsucht im späteren Alter zu schliessen. Worin nun dieser Zusammenhang besteht, erläutert die Untersuchung nicht näher. Es ist jedoch wohl ausgeschlossen, mit Hinsicht darauf, was oben über die Beschaffenheit des Materials gesagt wurde, sich diesen Zusammenhang als einen rein äusseren vorzustellen, z. B. hygienische und soziale Verhältnisse, das Gebundensein an eine gewisse Umgebung usw. Man möchte vielmehr den Zusammenhang in mehr oder weniger strengem Anschluss an die von Römer angegebene Theorie deuten.

Wie schon erwähnt, meint Römer, dass die besonders intensiven Expositionen für Tuberkulose in der Kindheit zur Lungenschwindsucht in späteren Jahren führen. Pollak[1]) hat in einer Untersuchung von Kindern zu finden geglaubt, dass die Periode der Kindheit, wo die Infektion geschieht, für ihre Folgen wenigstens für die nächsten Jahre bestimmend ist. Geschieht die Infektion während der ersten vier Lebensjahre, so führt sie zu weit ernsteren, unmittelbaren Phänomenen als wenn sie später geschieht. Mit Rücksicht hierauf ist es von grossem Interesse, dass ich eine Exposition vor dem 5. Lebensjahre in 15% der Fälle unter den Schwindsüchtigen habe nachweisen können, dagegen aber nur in 1% unter den Gesunden. Wollte man nun hieraus einen Schlusssatz ziehen, so dürfte es der sein, dass eine frühe Infektion während der Kindheit auch für die spätere Zukunft verhängnisvoller ist als eine Infektion, die geschieht, wenn das Kind etwas älter ist.

Zusammenfassung.

Die Untersuchung besteht aus einem Vergleich zwischen Angaben hinsichtlich tuberkulöser Exposition in der Kindheit von 100 Lungenschwindsüchtigen und 100 Personen ohne Schwindsucht. Alle Untersuchten waren unter 40 Jahren.

Tuberkulöse Exposition fand sich in 51% bei den Lungenkranken, in 13% bei den Gesunden; eine Exposition vor dem 5. Jahre in 15% der Lungenkranken und nur in 1% der Gesunden.

[1]) Brauers Beiträge. Bd. XIX.

Aus der med. Klinik der Universität Bonn. (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. F. Schultze.)

Die Abgrenzung der Lungentuberkuloseformen nach klinischen, hauptsächlich röntgenologischen Zeichen.

Von

Privatdozent Dr. med. et phil. **Heinrich Gerhartz.**

Mit 29 Abbildungen im Text.

Es dürfte lohnen, zu untersuchen, ob der heutige Stand unserer röntgenologischen Technik im Verein mit den übrigen Anhaltspunkten es gestattet, schärfer, als dies bisher möglich war, klinische Typen aus dem vielgestaltigen Bilde der Lungentuberkulose abzugrenzen. Denn die genaue Kenntnis des Zustandes der tuberkulösen Lunge ist heute, wo wir die Indikation für unser Handeln mehr als früher nach den Erscheinungsformen der Tuberkulose — z. B. bei der Anlegung eines Pneumothorax — zu richten haben, notwendiger denn je. Ferner liegt die Vermutung nahe, dass die röntgenologischen Typen der Lungentuberkulose hinsichtlich der Prognose verschieden zu bewerten sind.

Das Aussehen des Röntgenbildes der Lungentuberkulose ist bedingt durch die Gestaltung der einzelnen Herde, ihre Gruppierung, die Art der Konfluierung, durch die Stellungsdichte und die Hintereinanderlagerung der Herde. Dort, wo nur wenige vorhanden sind, wird deshalb am ehesten die reine Form des ursprünglichen tuberkulösen Knotens wiedergefunden.

Das Grundelement für den Aufbau und die Gestaltung eines tuberkulösen Knotens ist, wie Nikol auseinandergesetzt hat, der



Lungenazinus (Fig. 1). Hier, am Übergang des Bronchiolus respiratorius in die Alveolen (Fig. 2) beginnt die Tuberkulose. Sie schreitet dann fort, bis sie schliesslich einem Ausguss eines Alveolus

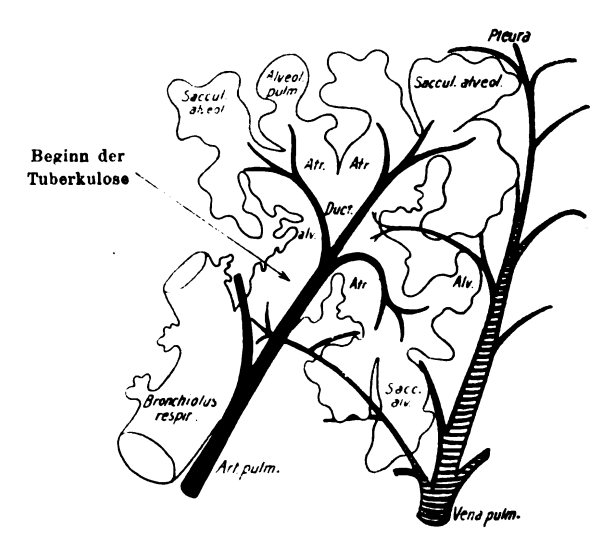


Fig. 1. Schematischer Durchschnitt eines Lungenläppchens nach Miller.

vergleichbar ist. Der so entstandene traubenförmige Azinus (Fig. 3 und 4) ist in der Regel das primäre Bildungselement der röntgeno-

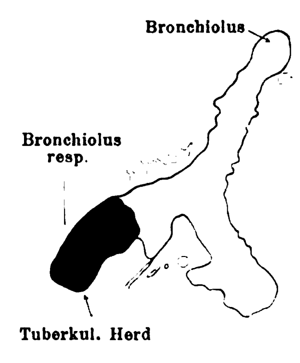


Fig. 2. Tuberkulöser primärer Herd im Azinus. Schematisch gezeichnet nach einer Abbildung von Nikol.

logisch sichtbaren Manifestation des tuberkulösen Prozesses. Es ist ein in das helle Lungenfeld eingelagertes dunkles, unregelmässig gestaltetes Gebilde, das auch dort die azinöse Grundform der Schattenbildung behält, wo infolge der peripherischen granulierenden Pro-

gression der tuberkulösen Erkrankung der Herd im zentralen Teil verkäst (Fig. 5 und 6). Konglomerieren, wie es die Regel ist,

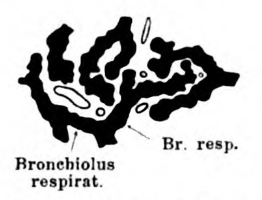


Fig. 3. Alveolargänge (Schnitt). Nach Nikol.



Fig. 4. Azinös-nodöser Herd (frisch). Schematisch gezeichnet nach einer Photographie von Nikol.

mehrere tuberkulöse Azini, so wird eine kleeblatt- oder rosettenförmige Knötchengruppe sichtbar, die schliesslich

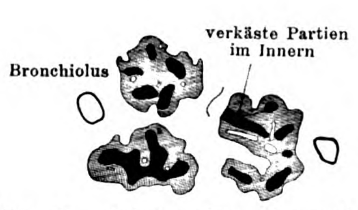


Fig. 5. Azinös-nodöse Lungenherde. Gestaltung der Herde auf dem Schnitt. Nach Nikol.



Fig. 6. Azinöser Herd. Schematisiert nach einer Abbildung von Nikol.

einer Traube nicht unähnlich ist (Fig. 7). Solche Formen finden sich bei den meisten Fällen von Lungentuberkulose.

A. Kleinknotige, disseminierte Tuberkulose.

Schon die primären Knötchen können mitunter — besonders bei Plattennähe — röntgenologisch festgestellt werden. Sind sie disseminiert — was für klinische Zwecke allein Bedeutung hat —, so ist das Lungenfeld der Röntgenplatte mit feinsten Fleckchen übersät. Diese Schattenherdchen setzen sich aus runden Fleckchen zusammen, die bei schnellem Verlauf ungefähr stecknadelkopfgross sind und annähernd gleich dicht stehen. Eine solche Lungenzeichnung ist der akuten Miliartuberkulose eigentümlich, so dass diese eine ganz besondere klinische Wertigkeit besitzende Tuberkuloseform heute gut charakterisiert ist.

Zu den kleinknotigen disseminierten Tuberkulosen gehören noch andere, unschwer zu isolierende Tuberkulosetypen mit Gruppenbildung von Knötchen, die akute submiliare disseminierte

peribronchitische Knötchentuberkulose und die chronische nodöse fibröse peribronchitische Tuberkulose.

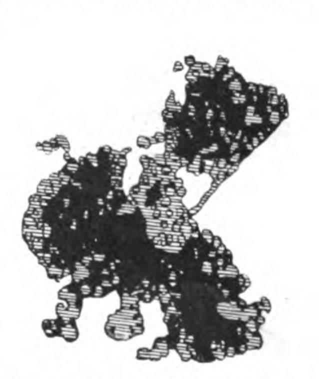


Fig. 7. Älterer azinös-nodöser Herd mit zentraler Vernarbung. Schematisch gezeichnet nach einer Photographie von Nikol.

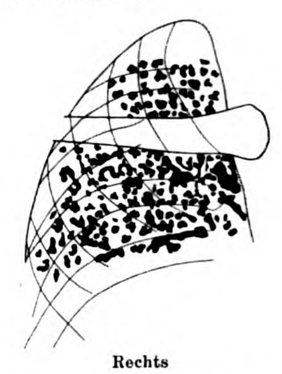


Fig. 8. Kleinknotige, disseminierte Lungentuberkulose. [Eigene Beobachtung.]

Die erstere ist meist im Oberlappen lokalisiert. Die Knötchen sind scharf begrenzt, gleichgross, etwas grösser als bei der Miliartuberkulose und die Häufchen liegen entlang den Bronchien (Fig. 8).

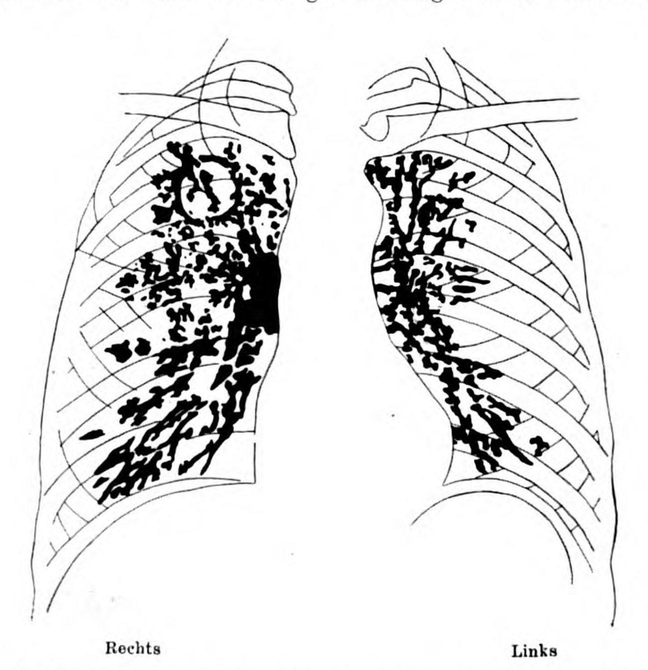


Fig. 9. Subchron. fibröse peribronchitische Lungentuberkulose. (Alte Kaverne im rechten Oberlappen.) [Eigene Beobachtung.]

Man kann eine primäre und eine sekundäre, im Anschluss an einen grösseren Herd entstandene Form unterscheiden.

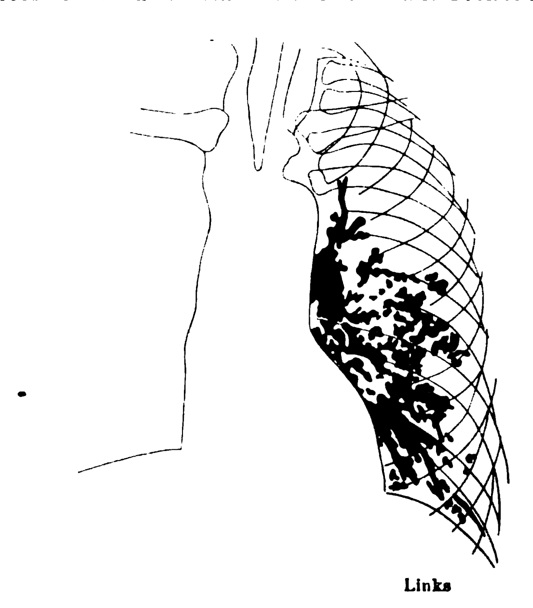


Fig. 10. Subchronische peribronchit. Lungentuberkulose. (39 Jahre alter Mann.) [Eigene Beobachtung.]

Bei diesem kleinknotigen Typ kann röntgenologisch die Differentialdiagnose schwierig werden, da es nichttuberkulöse Prozesse gibt, welche dieselben Bilder wie die disseminierte miliare und peribronchitische Knötchentuberkulose machen.

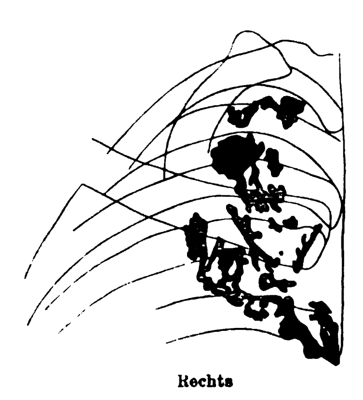


Fig. 11. Chronische peribronchitische Lungentuberkulose mit Verkalkungsherden. (57 Jahre alter Mann.) [Eigene Beobachtung.]

Die Steinhauerlunge erzeugt weichere, nicht so dicht stehende und ferner etwas grössere und zackiger begrenzte Fleckchen als die miliare Tuberkulose und ausserdem gewöhnlich vom Hilus ausgehende Schattenzüge. Bei der Bronchio-

litis obliterans (hohe Temperatur, Zyanose, Atemnot, schleimiger Auswurf, feinblasige Rasselgeräusche), sind nach Assmanns Angabe ebenfalls die Lungenfelder übersät mit etwa stecknadelkopf- bis kleinlinsengrossen Fleckchen von annähernder, aber nicht ganz gleicher Grösse. In Betracht kommen ferner noch die miliare Karzinose und die septische Aussaat kleinster Abszesschen.

Die azinös-nodösen Herde schreiten selten zu grösserer Einschmelzung fort. Häufiger wiegt der indurative Charakter vor. Dieser Typ, die chronische fibröse peribronchitische Lungentuberkulose, von der Fig. 9, 10, 11 und 12 eine Darstellung geben, ist häufig.

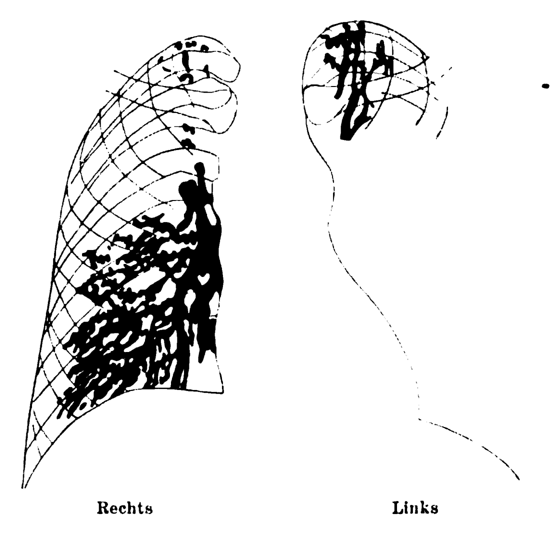


Fig. 12. Chronische fibröse peribronchitische Lungentuberkulose. (39 Jahre alter Mann.) [Eigene Beobachtung.]

In den Abbildungen sind zahlreiche, traubenförmig und ähnlich unregelmässig gestaltete Herde über die Lunge verteilt zu sehen. Sie haben das Eigentümliche, dass sie erstens Verästelungen eines relativ dünnen Astwerkes darstellen, zweitens zum Teil zu derben, entlang den Bronchien ziehenden Strängen geformt sind oder auch nur eine Verstärkung der Lungenzeichnung machen und drittens sich nicht an einen grossen Herd anschliessen.

Zu dieser Form gehört auch die primäre Altersphthise, die ich disseminierte peribronchitische Greisentuberkulose nennen möchte. Hier pflegen nach meinen bisherigen Erfahrungen kleine, ziemlich gleichgrosse und scharf begrenzte Knötchen über die ganzen Lungen disseminiert zu sein. Klinisch be-

stehen sonst die Zeichen eines chronischen Bronchialkatarrhs mit ziemlich reichlicher Sekretion, Dyspnoe, eventuell Emphysem, keine Asthmaanfälle. Dieser Typ ist also durchaus verschieden von der katarrhalisch-asthmatischen Form der langsam progredienten Alterstuberkulose, die unter dem röntgenologischen Bilde der fibrösen Phthise abläuft.

B. Die grossknotige Tuberkulose.

Auch wo es sich um grössere Herde, konfluierende Prozesse der gleichen Tendenz handelt, ist der fibröse, gutartige Charakter meiner Erfahrung nach an der strangförmigen Anordnung, dem

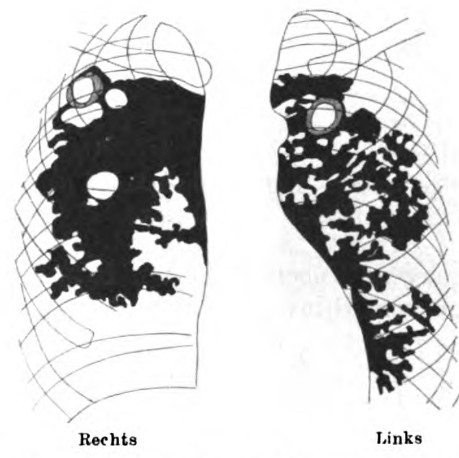


Fig. 13. Grossknotige fibröse Lungentuberkulose (links). Mehrere Kavernen. (41 Jahre alter Mann.) [Eigene Beobachtung.]

relativ spärlichen Vorhandensein kleinerer Herde von peripher abnehmender Grösse und geringerer Weichheit, eventuell aus der Kleinheit der Kavernen, schon aus dem Röntgenbild ohne weiteres zu entnehmen, so dass es mir zweckmässig scheint, eine solche Form als grossknotige fibröse Tuberkulose abzuzweigen (Fig. 13), um so mehr, als die grossknotige ulzeröse Tuberkulose, das zweite Stadium der progredienten, zur Phthise sich auswachsenden Tuberkulose, davon gut trennbar ist.

Die Figur 14 gibt ein Beispiel für diese grossknotige ulzeröse Tuberkulose. Hier sind die einzelnen, unter den diffusen Spitzenherden liegenden Schattenfiguren breit, klobig, auch wo sie traubige Konfiguration besitzen. Sie wechseln ab mit wenig verästelten, ziemlich dickknotigen, plumpen Herden. Die Stranganordnung fehlt, und

ferner auch der innige Zusammenhang der Herde untereinander. Solche Prozesse schliessen sich an ältere, gewöhnlich kavernöse,

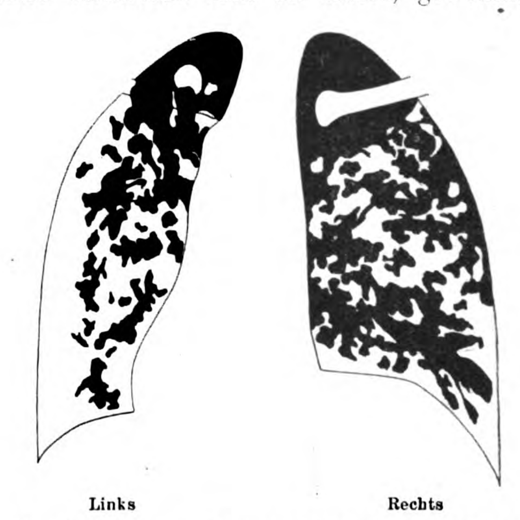


Fig. 14. Grossknotige ulzeröse Lungentuberkulose. (50 Jahre alter Mann.) [Eigene Beobachtung.]

in den Spitzen gelegene Tuberkulosen an, können aber auch, wie die Figur 15 zeigt, vom Hilus ausgehen und in kleinerer Herdform

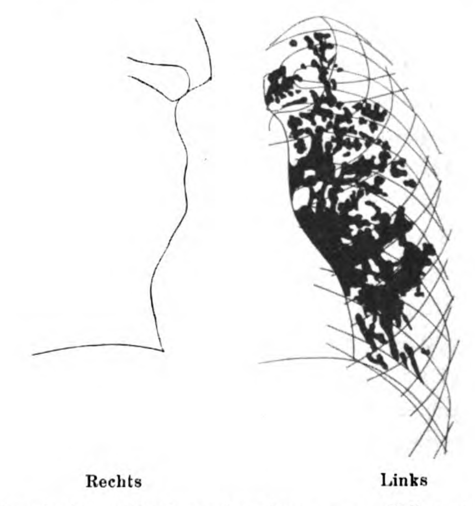


Fig. 15. Subchronische mittelgrossknotige, vom Hilus ausgehende Lungentuberkulose. (17 Jahre alter Jüngling.) [Eigene Beobachtung.]

vorkommen. Auch wenn sie im unteren Lungenfeld auftreten, kann die Prognose gut sein.

C. Homogen-herdige Tuberkulose.

Von den knotigen Tuberkuloseformen lassen sich die mit homogenen Prozessen natürlich abgrenzen. Sehr oft ist die inzipiente Tuberkulose der Spitzen, deren Abtrennung als besonderer Typ schon ihrer Häufigkeit und praktischen Bedeutung wegen notwendig ist, durch eine gleichmässige Beschattung ohne Innenzeichnung im Röntgenbilde gekennzeichnet. Unter dieser Form verbergen sich aber Prozesse verschiedenster Wertigkeit. Entweder liegen der Trübung des Spitzenfeldes dichtstehende kleinste Knötchen zugrunde, was prognostisch sehr ungünstig ist, oder Schwielen alter Prozesse, Atelektase, Ödem oder die Schwarten einer Spitzen-

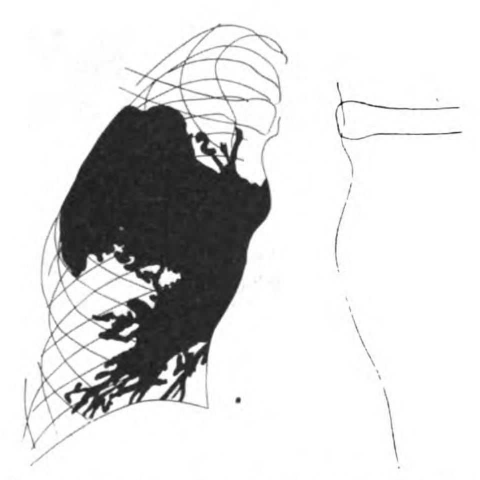


Fig. 16. Homogenherdige rechtsseitige Lungentuberkulose. (31 Jahre alter Mann.) [Eigene Beobachtung.]

pleuritis. Akzidentelle Spitzenfeldtrübung kann durch einseitig dickere Muskulatur, Drüsenschwellung, Kompression einer Spitze — nach meiner Erfahrung gar nicht selten durch fehlerhafte Haltung und gezwungene Atmungsstellung bedingt —, durch Querschnittsvergrösserung bei Skoliose, durch den Schatten der Art. subclavia und vielleicht noch manches andere hervorgerufen sein. Natürlich können initiale Spitzenprozesse auch in anderem Bilde als durch eine diffuse Trübung sich darbieten, durch Spitzenfleckchen oder peribronchitische stecknadelkopf- bis linsengrosse Knötchen (Fig. 11 und 12).

Geht die Ausdehnung der diffusen Beschattung über einen solch kleinen Umfang hinaus, so kann doch ein relativ gutartiger Prozess zugrunde liegen, wie das durch Fig. 16 dargestellte Beispiel

zeigt, wo ein ziemlich scharf abgesetzter, sehr dunkler Herd dieser Art vorhanden war. Wo natürlich die Innengranulierung und zentrale Vernarbung vor dem Konfluieren der verkästen Zentra zurücktritt,

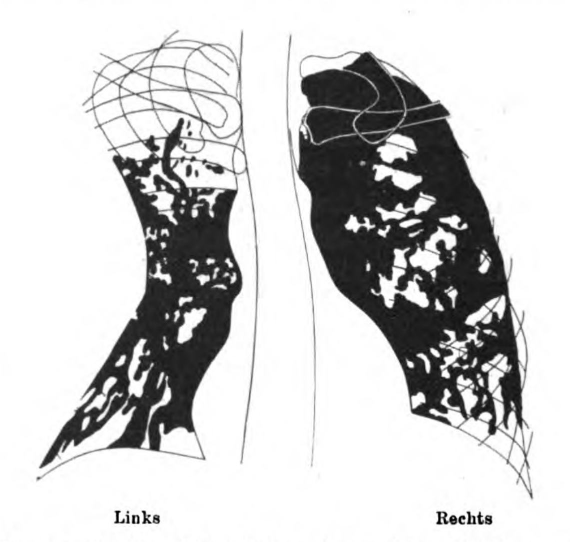


Fig. 17. Homogenherdige Tuberkulose des rechten Oberlappens. [Eigene Beobachtung.]

ist die Tendenz des diffus-homogenen Herdes eine ungünstige. Fig. 17 und 18 sind Beispiele für eine ausgedehnte Konfluxion. Fig. 18

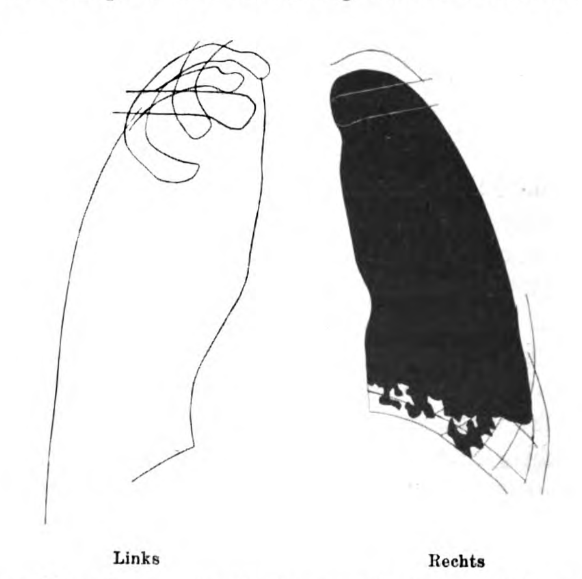


Fig. 18. Ausgedehnte homogenherdige Lungentuberkulose. [Eigene Beobachtung.]

stammt von einer käsigen Pneumonie, wo diffuse exsudative Prozesse als Ganzes sequestrieren können. Häufig finden sich auch

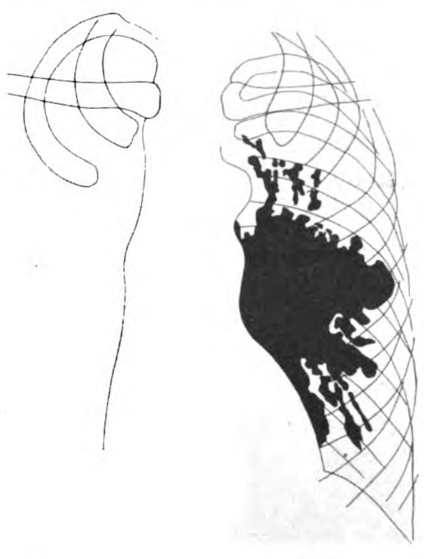


Fig. 19. Vom linken Lungenhilus ausgehende homogenherdige Tuberkulose. [Eigene Beobachtung.]

hier intensivere disseminierte Herdchen in den homogenen Herdschatten eingesprengt. Abgesehen von der grossen Ausdehnung der



Fig. 20. Vom linken Hilus ausgehende homogenherdige Tuberkulose bei ausgedehnter kavernöser Tuberkulose der rechten Lunge. (40jähriger Mann.) [Eigene Beobachtung.]

käsig pneumonischen Herde ist die periphere Neuentstehung von ziemlich grossen Knötchen ein Zeichen für diesen Typ.

Eine besonders röntgenologisch sehr markante und deshalb als klinischer Typ gut abtrennbare Form ist auch

D. die vom Hilus ausgehende Tuberkulose (Fig. 15, 19 und 20). In der Regel befindet sich ein unscharf abgegrenzter Schatten im Zusammenhang mit dem Hilus. Die Schattenintensität nimmt dabei vom Hilus aus nach der Peripherie zu ab, so dass der Herd eventuell diffus in das Lungenfeld übergeht. Er besitzt Keilform, wobei die Basis zentral liegt. Die Ausbreitung geschieht gewöhnlich nach dem Oberlappen hin. Diese Form, die bei Säug-

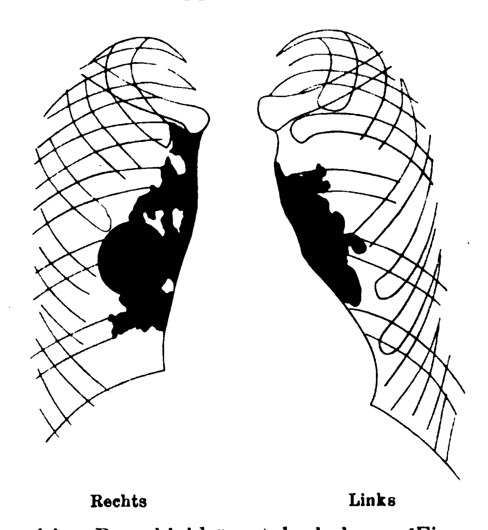


Fig. 21. Rechtsseitige Bronchialdrüsentuberkulose. [Eigene Beobachtung.]

lingen relativ häufig ist, sollte auch schon deshalb abgetrennt werden, weil sie, wenn nicht gerade eine verkäste Hilusdrüse (Fig. 21) in das Lungengewebe durchgebrochen ist, einen ziemlich gutartigen Verlauf nimmt und auch noch durch andere, der Bronchialdrüsenbeteiligung eigentümliche Merkmale ausreichend charakterisiert ist.

E. Es ist ferner notwendig, die ausgedehnte fibröse, zirrhotische Lungentuberkulose klinisch für sich zu rubrizieren. Sie macht so augenfällige Erscheinungen, dass sie oft schon auf blossen Anblick hin erkannt werden kann an der Schrumpfung und Fixation der einen Brustkorbhälfte, der Einziehung und Verschmälerung der Zwischenrippenräume, dem steilen Abfall der Rippen, der geringen Respirationsfähigkeit, an dem Tiefstand der Schulter der befallenen Seite, lokalen Venenerweiterungen und an der starken Dyspnoe.

Die zirrhotische Lungentuberkulose führt nicht zur Kachexie und verläuft immer ohne hohes Fieber, mitunter fieberlos. Im Auswurf finden sich häufiger Much sche Granula als Stäbchen. Die Tuberkulinproben sollen oft negativ ausfallen. Röntgenologisch ist der Typus durch eine diffus flächenhafte intensive Verdunkelung oder doch grosse Herde (Fig. 22 und 23), Verkleinerung des erkrankten Lungenfeldes, Verlagerung der Mittelorgane, Zwerchfellhochstand auf der kranken Seite ausgezeichnet und von der käsigen Pneumonie gut zu unterscheiden. Auf der gesunden Seite pflegt sich ein vikariierendes Emphysem auszubilden. Die Folge ist eine

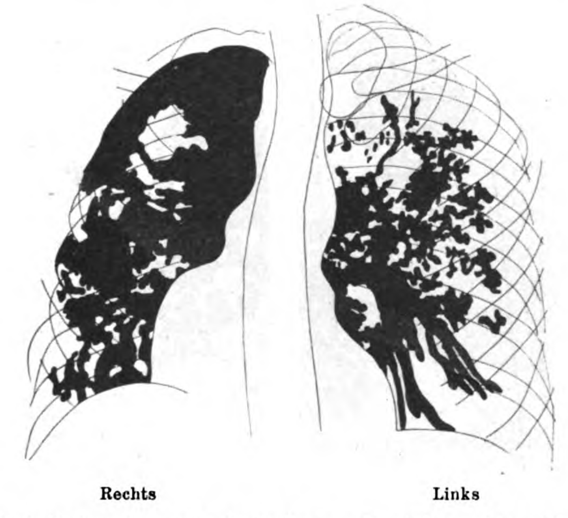


Fig. 22. Zirrhotische Lungentuberkulose. (41 Jahre alter Mann.) [Eigene Beobachtung.]

Aufhellung des Lungenfeldes der gesunden Seite. Infolge der Schrumpfung der Lunge wird neben dem Sternum auf der kranken Seite in einem bandförmigen Bezirk hoch-tympanitischer Schall und Wintrichscher Schallwechsel gefunden. Häufig sind asthmaähnliche Zustände.

Typisch sind für die Gruppe auch grosse Kavernen in den grossen Herden, während es bei den bronchopneumonischen Formen — weil sie schnell fortschreiten — und bei der kleinknotigen azinös-nodösen initialen Tuberkulose nur zu kleineren Höhlenbildungen kommt.

Zu dem letzterwähnten Typ rechnet auch die katarrhalisch-asthmatische Form der langsam progredienten Alterstuberkulose. Charakteristisch für diese Verlaufsart der

Tuberkulose der Involutionsperiode sind verschleierte Dämpfungen, Emphysem, geringe Sekretion, asthmaartige Anfälle, die mit langdauernder Dyspnoe, subfebrilen Temperaturen, Appetitlosigkeit und Abmagerung einhergehen und in einen sehr starken, aber bald sich zurückbildenden Bronchialkatarrh auszuklingen pflegen. Die katarrhalischen und asthmatischen Perioden können sich jahrzehntelang wiederholen.

F. Die atypische Lungentuberkulose der Diabetiker, Traumatiker, Kinder zeigt sich wie die der Greise unter den besprochenen röntgenologischen Bildern. Die Abtrennung dieser Formen

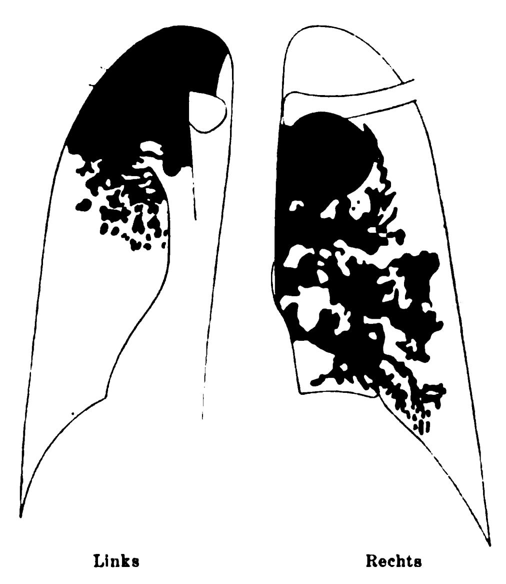


Fig. 23. Chronische fibröse zirrhotische Lungentuberkulose. [Eigene Beobachtung.]

ist hauptsächlich vom prognostischen Gesichtspunkte aus zweckmässig. Es genügt, für diese Kategorien einen entsprechenden Zusatz zu den eben besprochenen Typen zu machen.

Die Typhobazillose (Landouzy) ist genügend klinisch, aber nicht röntgenologisch gekennzeichnet. An Unterleibstyphus erinnern bei dieser sehr seltenen, akuten — ungefähr 3—4 Wochen dauernden — Tuberkuloseform die grosse Mattigkeit, die geringen subjektiven Beschwerden, der Fieberverlauf, die Leukopenie (bis auf 2200 Leukozyten im cmm herab) und der Milztumor. Roseola, Pulsverlangsamung, Durchfälle fehlen. Ferner sprechen gegen Typhus der negative Ausfall der Agglutinationsprüfung, die schon früh auftretende und rasch fortschreitende Anämie, hämophile Diathese

(Haut- und Schleimhautblutungen, starke Epistaxis, Augenhintergrundsblutungen, geringe Darmblutung). Im Blutbild überwiegen anfangs die kleinen Lymphozyten, später, vor dem Exitus, die grossen. Dann tritt an die Stelle der Leukozytenverminderung eine Hyperleukozytose. Die Typhotuberkulose, die bei jugendlichen, vorher anscheinend gesunden Personen aufzutreten pflegt, heilt entweder ab, oder sie geht in eine typische Lungen-, Pleura- oder Mesenterialtuberkulose über.

Die ebenfalls sehr seltene Septikotuberkulose Neumanns ist ein toxisch, nicht durch septische Infektionserreger bedingtes sepsisartiges Intervall im Verlauf meist einer pneumonischen Phthise. Ihre wichtigsten Zeichen sind Leber- und Milztumor, Ikterus, allgemeine Gelenkschwellungen. Im Blut sind Tuberkelbazillen vorhanden.

Für die Erkennung der Tendenz der Erkrankung ist vor allem die Beobachtung der Form der Metastasen wertvoll. In



Fig. 24. Herde der käsigen Bronchopneumonie. Schematisch gezeichnet nach einer Photographie von Nikol.

der Regel geschieht die Propagation des tuberkulösen Prozesses durch bronchogene Tochterherde entweder käsig-exsudativer oder fibrös-käsiger Natur. Die mehr fibrösen Prozesse manifestieren sich in der Form kleinster, traubenförmig angeordneter Tuberkelherdchen. Figur 5 gibt eine Anschauung dieser Art der Verbreitung. In anderen Fällen kommt es mehr zu diffusen und ununterbrochenen sekundären Prozessen. Dann pflegt die Entzündung und Exsudation eine grössere zu sein und die Verkäsung tritt mehr in den Vordergrund. Solche Prozesse erscheinen als kleine lobuläre und insuläre Herde — bronchopneumonische Form, hauptsächlich bei jugendlichen Individuen (Fig. 24) — mit Verkäsung der Endbronchien und des umgebenden Lungengewebes oder als käsig gewordene Verschmelzungen mehrerer lobulärer und insulärer, ursprünglich traubenartig gestalteter Herde (Aspirationspneumonie). Solche akuten und subakuten tuberkulösen Bronchopneumonien kommen vorwiegend bei Kindern vor.

Ob der im Lungenfeld beobachtete Solitärknoten mit einzureihen ist, ist noch kontrovers. Es handelt sich dabei um einen isolierten, scharf abgegrenzten Schattenherd von Kreisform und einem Durchmesser von etwa 6 oder mehr mm. Er ist gewöhnlich sehr dunkel, also als verkreidet oder verkalkt anzusehen. Solche Herde sind sehr selten. Ich selbst habe in 8 Jahren unter einem grossen Material nur 7 Fälle gefunden. In Figur 25 ist der bemerkenswerteste, der von einer 55 jährigen Frau herstammte, wiedergegeben. Er besass einen Durchmesser von 25 mm. Ausser ihm war nichts Abnormes im Lungenfeld und am Hilus zu finden. An der rechten Halsseite war die Narbe einer vereiterten Drüse

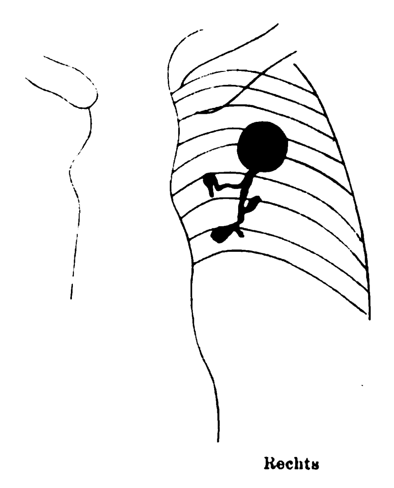


Fig. 25. Grosser Solitärknoten. [Eigene Beobachtung.]

zu sehen. Der perkussorische und auskultatorische Befund war auch bei mehrfacher sorgfältigster Untersuchung völlig normal.

Die Deutung solcher, auch von anderen (Keiner, Köhler und Simon) beobachteten Schattenherde (Fig. 26—29) ist deshalb schwierig, weil entscheidende Sektionen noch fehlen. Zur Diskussion stehen einerseits primäre, sekundäre tuberkulöse Herde, Aspirationsherde bei käsiger Bronchitis, andererseits erkrankte Pulmonaldrüsen. In letzter Zeit ist die Auffassung, dass es sich um primäre Tuberkuloseherde handle (Simon), vorherrschend geworden. Diese Anschauung hat vorzüglich durch die neueren Angaben der Anatomen über den Sitz der primären Lungentuberkulose Förderung erfahren. Gegen die Auffassung, die intrapulmonalen Solitärknoten stellten tuberkulöse Drüsen dar, machte man geltend, dass es auffallend sei, dass immer nur eine einzige Drüse einer Drüsen-

kette befallen sei, ferner der Lungenherd verkalkt, der zugehörige Hilusdrüsenschatten dagegen nicht verkalkt, also doch wohl jünger sei, endlich der periphere Lungenherd grösser als der zugehörige Bronchialdrüsenherd zu sein pflege, also der Ausgangspunkt der Drüsenerkrankung sein müsse. Diese Beweisstücke halte ich nicht für bindend. Isoliertes Befallensein nur einer einzigen Drüse hat nichts Auffallendes an sich, denn im Hilusschatten einer Seite findet man auch das eine Mal nur einen einzigen, ein andermal



Fig. 26. Mehrere (sehr dunkle) isolierte Solitärknötchen im rechten Lungenfeld. Die fibröse Tuberkulose der rechten Lunge ist nicht wiedergegeben. [Eigene Beobachtung.]



Fig. 27. Peripherer Solitärknoten mit nur verstärktem rechtsseitigem Hilusschatten. (56jähriger Mann.) [Eigene Beobachtung.]

mehrere Verkalkungsherde. Die Tafeln 12 (rechte Seite), 40, 49 und 59 des Ziegler-Krauseschen Atlas sind dafür Beispiele. Im Gegensatz zu Simon habe ich immer gefunden, dass die Hilusherdchen und intrapulmonalen Herde gleiche Schattendichte besassen. Ich finde das auch an den Abbildungen des erwähnten Atlas (Tafel 32, 38, 41 und 51) bestätigt, mitunter gar den intrapulmonalen Schattenherd (Tafel 49 und 59) heller als den hilusnahen. Dass die Grösse der Herde keinen sicheren Hinweis auf ihr Alter gibt, ist von den anatomischen Arbeiten über die Bronchialdrüsentuberkulose her bekannt. Der tuberkulöse Primäraffekt kann so

winzig sein, dass er auch bei ausgedehnter Lungentuberkulose nur schwer nachweisbar wird.



Links

Fig. 28. Mit dem linken Hilus in Zusammenhang stehender Solitärknoten bei sonst normalem Lungenbefund. (43jährige Frau.) [Eigene Beobachtung.]

Die Auffassung, dass die Solitärknoten tuberkulöse verkalkte Drüsen seien, hat mehr für sich. Zunächst ist die Übereinstimmung



Rechts

Fig. 29. Solitärknoten im rechten Lungenfeld. (62jähriger Mann mit Tuberkulose der linken Lunge.) [Eigene Beobachtung.]

in Form, Grösse und Intensität zwischen den intrapulmonalen und peripheren Schattenknoten einerseits und den hilusnahen andererseits überraschend (vgl. Tafel 49 und 51 im Ziegler-Krause-

schen Atlas). Für wichtiger halte ich, dass in allen Fällen (vgl. z. B. Figur 28) Verdichtungszüge vom Hilus nach den Schattenflecken zu bestehen. Da die Lungen sehr lymphreich sind und die Lymphgefässe entlang den Blutgefässen verlaufen, diese Stränge aber analog dem Zuge der Blutgefässe hinziehen, liegt die Annahme, dass es sich um in eine Lymphgefässkette eingelagerte tuberkulöse Drüsenherde handeln kann, doch nahe. Vor allem scheint mir diese Auffassung durch meine Beobachtung, dass es solitäre grosse Knotenherde ohne irgend einen anderen Anhalt von Tuberkulose an Hilus und Lungenfeld gibt, gestützt; denn wären solche grossen, kreisrunden Herde, die alle Charakteristika einer Kaverne vermissen lassen, tuberkulöse Lungenherde, so würden sie, nach allem, was wir bisher darüber wissen, irgend eine Form der Ausbreitung in die Umgebung aufweisen, während Drüsentumoren, besonders wenn sie relativ gutartig sind und Neigung zur Verkalkung besitzen, gern in dieser Form (vgl. Fig. 21) erscheinen. Ich habe ferner intrapulmonale Solitärknoten bei Mediastinaltumoren gesehen, wo sie doch kaum etwas anderes als Drüsenmetastasen bedeuten können.

Literatur.

1. Keiner, Zur Röntgendiagnostik der kindlichen Bronchialdrüsentuberkulose. 84. Vers. d. Naturf. u. Ärzte, Münster 1912. 23. Abt. Kinderheilk.
2. A. Köhler, Zur Röntgendiagnostik der kindlichen Lungendrüsentuberkulose. Hamburg 1906.
3. Miller, Das Lungenläppchen, seine Blut- und Lymphgefässe. Arch. f. Anat. 1900. S. 197.
4. Nikol, K., Die Entwicklung und Einteilung der Lungenphthise. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 30. S. 231—321. 1914.
5. E. Rach, Beiträge zur Röntgendiagnostik der Lungentuberkulose im Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 8, H. 4. 1913.
6. Simon, Georg, Über den röntgenographischen Nachweis des primären Lungenherdes bei der Bronchialdrüsentuberkulose. Brauers Beitr. Bd. 26. S. 141—153. 1913.
7. Ziegler, Otto und Krause, Paul, Röntgenatlas der Lungentuberkulose. Würzburg 1910.



Aus der med. Klinik der Universität Bonn. (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. F. Schultze.)

Rotlichttherapie der Lungentuberkulose.

Von

Privatdozent Dr. med. et phil. **Heinrich Gerhartz.**

Mit 52 Textfiguren.

Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen handeln von dem Einfluss der Bestrahlung mit intensivem rotem, bzw. rotreichem Bogenlicht und Edelgaslicht auf die Tuberkulose. Beigefügt sind einige Experimente über den Einfluss solcher Bestrahlungen auf Diphtherietoxine und Pneumokokken.

Ob solche Versuche von anderer Seite schon vorliegen, ist mir nicht bekannt. Bestrahlungen mit Glühlampenlicht, in dem ja auch die langwelligen Lichtstrahlen in — allerdings nur wenig — grösserem Betrage vertreten sind als in dem gewöhnlich für Bestrahlungen benutzten Licht, sind ihrer geringen Lichtstärke wegen nicht mit den hier angewendeten gleichbedeutend und haben, wie Fall IX S. 55 zeigt, nicht den gleichen Einfluss. Die roten Bogenlichtstrahlen wurden zudem benutzt, ohne dass sie erst ein Glasfilter durchsetzten. Nur bei einigen wenigen Versuchen, bei denen rein rotes Neonlicht zur Anwendung kam [1]), passierten die roten Strahlen Glas, ehe sie auffielen.

Die Versuche mit der intensiven Lichtbestrahlung wurden angestellt in der Absicht, die keimtötenden Kräfte des Lichtes, die wir vom Sonnenlicht her kennen, auszunutzen. Welches diese sind, ist bisher nicht festgestellt. Durchweg wird angenommen, dass es der kurzwellige Teil des Sonnenlichtspektrums ist, welcher diese Wirkung entfaltet, obwohl einwandfreie Beweise dafür fehlen. Mit

[1]) Erste Mitteilung: Zur Pathologie und Klinik der Tuberkulose. Med. Klinik. Jahrg. 1914. Nr. 32. Meine ersten Versuche gehen bis 1913 zurück, bzw. hinsichtlich des Vorstudiums der Penetrationsfähigkeit der roten Strahlen bis 1912.



demselben Rechte können die übrigen Teile des Spektrums dafür angesprochen werden. Den endgültigen Nachweis des wirksamen Strahlenteiles kann nur der Versuch bringen. Jedenfalls haben die langwelligen Strahlen die grössere Penetrationskraft, und diese Eigenschaft war es in erster Reihe, die mich bestimmte, den Wirkungsgrad des oben charakterisierten Lichtes auf die Lungentuberkulose des Menschen zu untersuchen.

Es gibt kaum eine medizinische Arbeit über diese Dinge, die nicht betonte, dass der rote Teil des Spektrums fast lediglich Wärmewirkungen besässe. Diese Auffassung ist nicht richtig. Bestrahlung mit intensivem, rotem Neonlicht erwärmt nicht; wohl kann eventuell ein Teil der Wirkungen meiner Bogenlichtbestrahlungen auf einer dabei vor sich gehenden Erhitzung des bestrahlten Körperteiles beruhen, wenngleich solche Wirkungen vom ebenfalls Wärme erzeugenden Glühlichtkasten oder von der Diathermie oder Heissluftbehandlung nicht bekannt sind. Wärme- und Rotlichtwirkung sind also für meine Versuche zu trennen. Für diese kommen einesteils in erster Reihe in Betracht die langwelligen, roten und diesen benachbarten Teile des Spektrums, dagegen wenig blaue und violette Strahlen, anderenteils beruhen sie auf lediglich rein roten Strahlen. Die ersteren Versuche sind die bei weitem zahlreicheren, weil die Apparatur für die letzteren durch den Ausbruch des Krieges unbenutzbar wurde.

Die gemischt-langwelligen Strahlen wurden mittels Siemensscher roter Effektkohlen, die in einer gewöhnlichen Bogenlampe brannten, erzeugt. Diese Bogenlampe war, um die seitliche Ausstreuung des Lichtes zu verhindern, in einen Blechkasten eingeschlossen. Auf dessen Stirnseite war, um das Licht noch stärker einengen zu können, ein kurzer Tubus von 15 cm Durchmesser befestigt. Das vordere Tubusende war 15 cm von der Lichtquelle entfernt. So war es möglich, auf einmal den grössten Teil des Brustkorbes stark zu belichten. Die Entfernung der Lichtquelle vom Kranken schwankte etwas in den einzelnen Versuchen. Anfangs bewegte sie sich zwischen 16 und 40 cm, später lag sie zwischen 20 und 30 cm. Bei den ersten Bestrahlungen war sie etwas länger als bei den späteren. Beim Neonlicht war der Abstand stets 20 bis 30 cm. Das Gesicht wurde, um die Augen zu schonen, während der Bestrahlung durch ein schwarzes Tuch abgedeckt. Die Kranken sassen oder lagen, je nach ihrem Kräftezustand.

Nach den Angaben von E. Jasse[1]) besteht das angewandte Flammenbogenlicht im Mittel mehrerer Messungen zu 77% aus Rot,

[1]) E. Jasse, Über die graphische Darstellung farbiger Lichtquellen. Elektrotechn. Zeitschr. 34. Jahrg. S. 1454—1456. 1913.



zu 13,5% aus Grün und zu 9,5% aus Blau, während das Tageslicht bei gedecktem Himmel zu je 33,3% aus Rot, Grün und Blau zusammengesetzt ist und auch das Sonnenlicht nur sehr wenig mehr Rot enthält (0,377 statt 0,333 Rot im Tageslicht).

Wird das Verhältnis des roten bzw. blauen Lichtes zum grünen Licht mittels des Photometers ermittelt, unter Bezugnahme auf das bei bedecktem Himmel herrschende Tageslicht als Einheit, so ergibt sich nach Blochs[1]) Bestimmungen für das Bogenlicht mit übereinander stehenden roten Effektkohlen ebenfalls ein sehr bedeutender Gehalt an Rot. Die Zahlen sind:

	Reinkohlen-Bogenlampe ohne Glocke	Flammen-Bogenlampe für rotes Licht
$\frac{\text{Rot}}{\text{Grün}}$	160	545
$\frac{\text{Blau}}{\text{Grün}}$	71,5	63

Das Licht, das für meine Untersuchungen benutzt wurde, weicht also von dem Licht der gewöhnlichen elektrischen Bogenlampe weit ab. Es ist reich an Rot, ärmer an Grün und Blau.

In einer geringen Anzahl von Versuchen wurde mit rein rotem Edelgas-Licht bestrahlt. Als Lichtquelle diente hierfür Moore-Licht. Das rote Licht wurde so erzeugt, dass ein elektrischer Strom durch luftleere, mit nur sehr geringen Mengen Neon beschickte Röhren hindurch ging. Für die Überlassung einer solchen Anlage bin ich der Moore-Gesellschaft, insbesondere ihrem Vertreter, Herrn Ingenieur Karinger, Barmen, zu grossem Dank verpflichtet.

Das Neon-Licht der Moore-Gesellschaft leuchtet für das Auge ausserordentlich stark hellrot. Nach Jasses (l. c.) Bestimmungen gelten folgende Werte, die gleichzeitig einen Vergleich mit anderen Arten von Bestrahlungen gestatten:

	Rot	Grün	Blau
Tageslicht bei bedecktem Himmel (Ausgangswert)	0,333	0,333	0,333
Sonnenlicht	0,377	0,325	0,298
Kohlenfadenglühlampe	0,705	0,206	0,089
Moore-Licht mit Stickstoffüllung	0,850	0,130	0,020
„ „ Neonfüllung	0,955	0,042	0,0025

[1]) L. Bloch, Die Kennzeichnung der Farbe des Lichtes. Elektrotechn. Zeitschr. 34. Jahrg. S. 1306—1311. 1913.



Aus den Messungen von Bloch (l. c.) seien die nachstehenden Zahlen wiedergegeben:

	Rot / Grün	Blau / Grün
Tageslicht	100	100
Sonnenlicht	116	92
Kohlenfadenglühlicht (4 Watt/HK)	342	43
Moore-Licht mit Stickstoffüllung	655	15
„ „ Neonfüllung	2240	6

Es unterliegt also keinem Zweifel, dass in dem erwähnten Neon-Moore-Licht ein ausserordentlich reines rotes Licht gegeben ist, das noch dazu sehr lichtstark ist. A. Neuburger[1]) erwähnt, dass die Lichtstärke der Edelgaslampen 200 Normalkerzen pro laufenden Meter beträgt.

Farbenphotographien, die mit den Bestrahlungslichtquellen belichtet wurden, zeigten einen intensiv roten Farbenton. Dass den benutzten Strahlen eine relativ grosse Penetrationskraft zukommt, geht u. a. daraus hervor, dass, wenn man ein Stethoskop fest auf die Lungenspitzengegend aufsetzt und zwischen Lichtquelle und Beschauer mit Ausnahme dieser Körperstelle das Licht abdeckt, man einen roten Lichtschein durch die Stethoskopkanalbohrung hindurchschimmern sieht. Auch Experimente, bei denen farbenempfindliche Platten von dem penetrierenden Licht belichtet wurden, sprachen in dem Sinne.

A. Tierversuche.

I. Wirkung der Bestrahlung auf Toxin.

Zur Untersuchung der Frage, ob dem intensiven, roten Licht eine abschwächende Wirkung auf Toxine zukomme, wurden Kaninchen teils mit bestrahltem Diphtheriegift beschickt, teils wurden Kaninchen, die solches Gift erhalten hatten, bestrahlt. Gegen diese letztere Art von Versuchen — das gilt auch für die später zu erwähnenden Tuberkuloseversuche — lässt sich der Einwand erheben, dass dieses Verfahren nicht wirkungsvoll sein kann, da ja die Haare der dunklen Tiere und ihr relativ grosser Pigmentreichtum dem Eindringen auch an und für sich stark penetrationsfähiger Strahlen mindestens sehr grosse, vielleicht unüberwindliche Schwierigkeiten entgegenstellt und somit den für die Bestrahlung des Menschen geltenden Verhältnissen nicht Rechnung trägt. Ferner bieten die Tiere, wenn sie zu mehreren im Käfig sitzend bestrahlt werden, eine

[1]) A. Neuburger, Edelgasbeleuchtung. Echo. 1914. S. 2044—2047.

nur geringe Fläche den Strahlen dar. Es wurde versucht, die Tiere, auf ein Brett aufgebunden, den Strahlen auszusetzen, aber diese Methodik musste bald verlassen werden.

1. Serie der Toxinversuche.

Bestrahlung von Toxin und von Tieren.

Diphtherietestgift, das mir vom Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt freundlichst zur Verfügung gestellt wurde, wurde mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, dass 1 ccm die zwanzigfache tödliche Dosis enthielt. Das Toxin wurde in 12 cm Abstand von den leuchtenden Kohlen in Reagenzgläsern bestrahlt. Ein daneben in ein mit Wasser beschicktes Reagenzglas eingestelltes Thermometer zeigte im Maximum 53° C an.

Eine halbe Stunde später wurden 2 Kaninchen je 2 ccm (= 40fache tödliche Dosis) des bestrahlten Toxins in die äussere Ohrrandvene eingespritzt; 6 anderen Tieren ungefähr gleicher Grösse wurde unbestrahltes Toxin intravenös injiziert. Von diesen Tieren wurden 3 bestrahlt; die übrigen 3 Tiere wurden nicht belichtet. Sie dienten als Kontrolle und als Anhalt für die Bemessung der durch die Bestrahlung nicht beeinflussten Lebensdauer.

Bei der Bestrahlung befanden sich die Tiere zunächst 17 Minuten lang in 28 cm Abstand von der Lichtquelle, dann 43 Minuten in nur 12 cm Entfernung. Ungefähr jede Minute wurde der zylindrische, weitmaschige Drahtkorb (von 22 cm Durchmesser und 35 cm Höhe), in dem sie sich befanden, um eine $^1/_4$-Wendung gedreht.

15 Stunden später wurden 3 Tiere nochmals 65 Minuten in 15 cm Abstand bestrahlt, wobei, um die Strahlen gleichmässig auf die Tiere auffallen zu lassen, der Tierbehälter alle 5 Minuten um 90° gewendet wurde. Es kam also eine Bestrahlungsdosis zur Anwendung, die auch beim Menschen leicht verwirklicht werden kann.

Über die genaueren Bedingungen und Ergebnisse des ersten Versuchs gibt die Tabelle 1 Aufschluss.

Tabelle 1.

Ergebnisse des Diphtherietoxinversuchs.

	Unbestrahltes Diphtherietoxin						Bestrahltes Diphtherietoxin	
	Kontr.	Bestr.	Kontr.	Bestr.	Kontr.	Bestr.	Kontr.	Bestr.
Körpergewicht in g	910	1110	1125	1260	1060	1180	1345	1445
Tod nach Stunden	19	19	19	19	(22?)	21	19	21½
ccm Toxin pro kg	0,26	0,22	0,21	0,19	0,23	0,20	0,18	0,17

Die Tiere, die das bestrahlte Toxin erhielten, oder die nach der Einspritzung nicht bestrahlten Toxins den Strahlen ausgesetzt waren, lebten nicht länger als die Kontrolltiere.

2. Serie der Toxinversuche.

Bestrahlung von Tieren.

9 ca. 6 Wochen alten Kaninchen von gleichem Wurf wurden pro 100 g Gewicht 0,2 ccm einer verdünnten Toxinlösung intravenös eingespritzt, von der 1 ccm für ein Tier etwa die doppelte tödliche Dosis enthielt. 5 Tiere dienten zum Vergleich; 4 Tiere wurden eine Stunde nach der Einspritzung in ungefähr 40 cm Abstand gleichzeitig mit anderen, so dass die Tiere sich zum Teil gegenseitig deckten, 10 1/4 Stunden lang bestrahlt. Das Ergebnis ist aus der Tabelle 2 abzulesen.

Durchschnittlich lebten in dieser Versuchsreihe die bestrahlten Tiere etwas länger als die nicht bestrahlten, aber diese Differenz übertrifft nicht die Unterschiede, die in jeder Gruppe zwischen den einzelnen Tieren bestehen.

Bei der Sektion der Tiere wurde hier wie in den übrigen Versuchen das für den Diphtheriegifttod charakteristische Bild vorgefunden.

Tabelle 2.

Ergebnis des 2. Diphtherietoxinversuchs.

	Nr.	Gewicht	Farbe	Lebensdauer nach der Einspritzung	
Kontrolltiere	1a	610	hellbraun	42 Stunden 15 Min.	Mittel 43 Stunden
	2a	475	weiss	30 „ 40 „	
	3a	545	weiss	29 „ 25 „	
	4a	627	grau	82 „ 20 „	
	5a	535	grau	30 „ 20 „	
Versuchstiere	1b	616	weiss	67 Stunden 25 Min.	Mittel 52 1/2 Stunden
	2b	580	weiss	73 „ 50 „	
	3b	620	grau	36 „ 35 „	
	4b	497	grau	31 „ 35 „	

3. Serie der Toxinversuche.

Bestrahlung von Tieren.

Diese Versuchsreihe wurde mit der vorigen gleichzeitig angesetzt. Die Kaninchen entstammten ebenfalls einem Wurf und wurden mit der gleichen Toxindosis beschickt wie die Tiere des zweiten Versuchs, erhielten also wiederum eine viel geringere Dosis als die Tiere des ersten Versuchs. Die Bestrahlungsstärke war auch mit der des vorigen Versuchs identisch. Alles Nähere ist aus der Tabelle 3 zu ersehen.

Die Tabelle zeigt, dass zwischen den bestrahlten und den nicht bestrahlten Tieren ein Unterschied nicht besteht. Auch hier gehen die Differenzen der Lebensdauer, die zwischen den einzelnen Tieren

vorhanden sind, weit über die mittleren Unterschiede der beiden Reihen hinaus.

Als Gesamtergebnis der Versuche an den 26 Tieren der drei Versuchsserien ergibt sich ein so geringer Unterschied zugunsten der bestrahlten Tiere, dass er keine Bedeutung beanspruchen kann.

Tabelle 3.

Ergebnis des 3. Diphtherietoxinversuchs.

	Nr.	Gewicht	Farbe	Lebensdauer nach der Einspritzung	
Kontrolltiere	1a	355	weiss	31 Stunden 55 Min.	Mittel 37 Stunden
	2a	479	weiss	29 „ 50 „	
	3a	491	grau	53 „ 50 „	
	4a	560	weiss	39 „ 15 „	
	5a	489	grau	29 „ 5 „	
Versuchstiere	1b	337	weiss	22 Stunden 25 Min.	Mittel 33¾ Stunden
	2b	474	grau	33 „ 45 „	
	3b	487	weiss	48 „ 30 „	
	4b	466	grau	29 „ 5 „	

Bestrahlungsversuche mit Bakterien.

1. Versuche mit Pneumokokken.

8 Kaninchen erhielten je 1 Öse einer Pneumokokkenaufschwemmung (Dr. Esch, Bonn). (2 Pneumokokkenstämme: Stamm A von der Maus, Stamm B vom Meerschweinchen. Blutzüchtung. Aufschwemmung von je 1 ccm einer 20stündigen Schräg-Agarasziteskultur in 19 ccm Nährbouillon und 1 ccm menschlicher Aszitesflüssigkeit.)

Die Versuche ergaben ein negatives Resultat. Die Bestrahlung der Tiere verlängerte nicht ihre Lebensdauer.

2. Versuche mit Tuberkelbazillen.

1. Serie der Tuberkulosetierversuche. Schwache Infektion.

0,5 ccm von stets reichlich Tuberkelbazillen enthaltendem, eitrigem Sputum eines hochfiebernden Schwertuberkulösen wurden mit der Pipette aufgesogen und mit einer Lösung von 2,5 ccm Antiformin in 47,5 ccm destilliertem Wasser bis zur Homogenisierung geschüttelt. Von dieser schwachen Emulsion wurden am 17. XII. 1913 Meerschweinchen 0,5 ccm unter die Haut des Oberschenkels eingespritzt. Die 8 zum Versuch dienenden Tiere wurden in 2 Käfigen gehalten. 4 Tiere wurden bestrahlt. Davon hatten 2 bestrahltes, 2 nicht bestrahltes Sputum eingespritzt erhalten. Bei der Bestrahlung sassen die Tiere

in einem gegitterten Käfig, dessen Maschen 5 mm Lichtung besassen bei einer Drahtdicke von $1^1/_2$ mm. Der Käfig war 23 cm hoch, 18 cm lang und 18 cm breit. Die Tiere wurden, da die Vorderfläche des Behälters 13 cm von der Lichtquelle entfernt war, während der Bestrahlung in einem Abstande von 9—13—36 cm von den Strahlen getroffen, zuletzt auch noch öfters aus noch grösserer Nähe. Die Tiere wandten sich bald vom Licht ab und wurden nach sehr langer Bestrahlung unruhig, piepsten, suchten zu entkommen. Es wurde 50 Tage lang, pro Tag im Mittel 1 Stunde lang, bestrahlt.

Die Tiere wurden dann getötet. Ihr Gewicht war gleich geblieben, bzw. war gestiegen. Nur ein Tier hatte abgenommen. Leider erlag ein Tier bereits nach 39 tägiger Bestrahlung einer Sekundärinfektion. Von Tuberkulose fand sich bei ihm bei der Sektion nichts vor. Ein Kontrolltier war schon vorher aus derselben Ursache verendet. So blieb also leider nur noch ein Kontrolltier. Dieses wies am 50. Tage nach der Infektion eine ausgedehnte Tuberkulose der Lungen auf. Von den bestrahlten Tieren waren 3 Tiere frei von Tuberkulose. Ein viertes besass 2 winzige Knötchen im linken Oberlappen, ein weiteres 2 ebensolche im linken, eins im rechten Unterlappen. Bei einem anderen Tier wurden in der Leber einzelne eben sichtbare Knötchen gesehen. Die beiden letzterwähnten Tiere hatten in vitro bestrahlten tuberkulösen Auswurf eingespritzt erhalten.

Das Ergebnis dieses ersten Versuches spricht im Sinne einer tuberkuloseabschwächenden Wirkung der Bestrahlungen.

2. Serie der Tuberkulosetierversuche. Schwache Infektion.

Für einen zweiten Versuch wurden 30 Meerschweinchen benutzt. Diese wurden in 2 Reihen abgeteilt. Die erste Gruppe wurde nicht bestrahlt, diente also zur Kontrolle; die zweite wurde bestrahlt.

Sämtliche 30 Tiere wurden mit je 1 ccm einer Sputumemulsion intraperitoneal sehr schwach tuberkulös infiziert.

Phthisischer Auswurf, dessen Bazillenreichtum stets gross war, wurde zu diesem Zwecke mit gleichen Teilen reinen Antiformins versetzt und bis zur Homogenisierung geschüttelt.

Die Tiere wurden — mit Ausnahme einiger weniger vor Ablauf eines Monats infolge einer Sekundärinfektion verendeten — 4 Monate nach der Injektion des tuberkulösen Virus getötet. Alle Tiere waren nur schwach tuberkulös. Wird der Mittelwert der gesamten Knötchen, die in den Organen der Kontrolltiere beobachtet wurden, demjenigen der bestrahlten Tiere entgegengehalten, so ergeben sich für die Kontrolltiere vier Knötchen pro Tier, für die bestrahlten Tiere nur zwei Knötchen pro Tier. Also auch hier waren die bestrahlten Meerschweinchen im Vorteil.

3. Serie der Tuberkulosetierversuche. Schwere Infektion.

200 ccm Auswurf eines fiebernden Schwertuberkulösen mit reichlich Tuberkelbazillen wurden mit 100 ccm einer 2%igen Antiforminlösung vermischt und bis zur Homogenität geschüttelt. Von dieser Sputumlösung wurde 28 un-

gleich schweren, aber sonst sehr gleichen Meerschweinchen pro 100 g Gewicht je 1 ccm intraperitoneal eingespritzt. Die eine Hälfte der Tiere wurde vom Tage nach der Injektion an täglich mit einer mittleren Dauer von 117 Minuten bestrahlt; die andere Hälfte wurde therapeutisch nicht beeinflusst und diente zur Kontrolle. Um den Versuch möglichst eindeutig zu gestalten, wurden für die Bestrahlungsbehandlung die Tiere von niedrigerem Gewicht als die wahrscheinlich jüngeren und damit prognostisch schlechter gestellten, ausgewählt.

Drei nicht bestrahlte und ein bestrahltes Meerschweinchen starben schon am vierten und fünften Tage nach der Injektion. Bei ihnen konnte makroskopisch keine Tuberkulose festgestellt werden. Alle übrigen Tiere akquirierten eine sehr schwere Tuberkulose. Die vor Ablauf des zweiten Monats verendeten Meerschweinchen wiesen eine generalisierte, hauptsächlich eine schwere Abdominaltuberkulose, die später gestorbenen auch eine schwere Lungentuberkulose, Knötchen an Knötchen, auf. Die bestrahlten Tiere erwiesen sich als etwas länger lebend. 74 Tage nach der Injektion der Bazillen war das letzte der nicht bestrahlten Versuchstiere gestorben. Die letzten bestrahlten Tiere, die mittleres Gewicht besassen, lebten noch 24 bzw. 36 Tage länger als das letztverendete Kontrolltier. Im Mittel lebten die Kontrolltiere 36 Tage, die behandelten Tiere $40\,^1/_2$ Tag. Also auch dieser Versuch ist trotz der sehr schweren Infektion und den immerhin für eine penetrierende Belichtung recht ungünstigen Versuchsbedingungen im Sinne einer tuberkuloseabschwächenden Wirkung meiner Bestrahlungsmethode ausgefallen, so dass diese Behandlungsart sich insgesamt auf ein positives Ergebnis an einem Material von 63 Versuchstieren stützen kann.

B. Bestrahlungen des tuberkulösen Menschen.

Untersuchungen über den Wert eines Behandlungsverfahrens bei der Tuberkulose erfordern vor allem eine grosse Skepsis und eine sorgfältig ausgearbeitete Technik der kontrollierenden fortlaufenden Untersuchungen. Es hält schwer, ein therapeutisches Gebiet ausfindig zu machen, in dem so viele für objektiv und beweisend gehaltene Anhaltspunkte, in denen der Erfolg sich mit Sicherheit widerzuspiegeln schien, sich letzten Endes als unzuverlässig erwiesen. Jede Ära in der Tuberkulosebehandlung hat vorher als souverän angesehene wertloser werden lassen, jede aber auch mit neueren besseren Prüfmitteln arbeiten können.

Das Ziel, ein einwandfreies Bild über Wert und Unwert zu erhalten, schien erreicht, als sich die besten Kenner der Tuberkulose im Jahre 1901 auf die Tuberkulosefragebogen des Kaiserlichen Ge-



sundheitsamtes geeinigt hatten. Darin spielte die Stadieneinteilung eine Hauptrolle. Heute, wo wir aus den röntgenologischen Erfahrungen heraus über die Möglichkeit, lediglich mit Perkussion und Auskultation die genaue topische Diagnose eines tuberkulösen Prozesses, seine Tendenz und Veränderung feststellen zu können, sehr skeptisch zu denken berechtigt sind, liegt es klar zutage, dass mit dem damaligen Verfahren Irrtümern Tür und Tor geöffnet war, dass ferner eine Unterteilung in Gruppen verschiedener Heilungschancen mit dem Stadienschema unmöglich war. Spitzenherde können die verschiedenste Tendenz haben, torpid oder progressiv sein bei gleichem Volumen des Prozesses. Sie können Einschmelzungsvorgänge aufweisen, ohne dass perkussorische oder auskultatorische Erscheinungen darauf hinweisen, und eine Unterbringung in eine andere Kategorie angezeigt erscheinen lassen. Anamnestische Daten ersetzen nicht die Beobachtung des Arztes, die die Verlaufsform erfassen soll. Diese letztere wird vor allem anderen gebraucht. Wenn wir wissen wollen, ob ein Heilmittel bei der Tuberkulose hilft, wollen wir zunächst erfahren, ob es erreicht wird, dass der progressive Charakter eines Prozesses inhibiert und damit seine üble Wirkung auf den Allgemeinzustand beseitigt wird. Ob das der Fall, lässt sich allein während einer längeren Beobachtungszeit ersehen und an der Hand besserer Merkmale, als die sind, auf die die früher verwendeten Fragebogen hinzeigen.

Aus diesen Erwägungen heraus sind die hier untersuchten Tuberkulösen mit Ausnahme einiger weniger, bei denen dies infolge Ausbruch des Krieges nicht möglich war, 4—6 Wochen lang indifferent behandelt und beobachtet worden zu dem Zwecke, erstens ein einigermassen zutreffendes Urteil über die Verlaufstendenz ihrer tuberkulösen Erkrankung zu gewinnen, den physikalischen Befund und die Begleiterscheinungen sicherzustellen, dann aber auch um zu erfahren, ob nicht die günstigen hygienischen und diätetischen Verhältnisse, die Ruhe und geregelte Lebensführung im Krankenhause allein schon eine Besserung der Erkrankung zu bewirken vermochten. Es ist verständlich, dass bei dem flutenden Material der Klinik unter diesen Umständen mit einem nur kleinen Krankenmaterial gearbeitet werden konnte.

Die Untersuchung betraf zunächst alle wesentlichen Allgemeinerscheinungen, die durch eine Tuberkulose der Lungen herbeigeführt werden können. Sie wurden systematisch an der Hand eines Fragebogens bei den Kranken nachgesehen. Besonderer Wert wurde dabei auf die Untersuchung der toxisch oder wahrscheinlich toxisch bedingten Erscheinungen gelegt und wohl alles berücksichtigt, was

in der modernen Symptomatologie der Lungentuberkulose irgendwie damit in Zusammenhang gebracht worden ist. Für die Beurteilung des Umfanges der Erkrankung wurde in erster Reihe das Röntgenbild zugrunde gelegt, ohne dass die bekannten perkussorischen und auskultatorischen Erscheinungen vernachlässigt worden wären. Sie wurden auch da noch herangezogen, wo die röntgenologische Diagnostik ihren Wert wesentlich eingeschränkt hat, wie bei der Kavernendiagnose.

Die Beurteilung von Änderungen im Umfang tuberkulöser Prozesse unterliegt, wenn sie innerhalb eines Zeitraumes weniger Monate vorgenommen werden soll, bei der Langsamkeit, mit der solche Herde sich auszubreiten pflegen, falls nicht grössere akute Schübe nachhelfen, sehr grossen Schwierigkeiten. Das sicherste Mittel für die topische Diagnose eines tuberkulösen Herdes ist heute sicherlich das Röntgenverfahren. Es orientiert ja auch nicht nur über die Grösse der Herde, sondern lässt auch die Gruppierung, Grösse und Form der den Komplex zusammensetzenden Herdchen, die Art der Konfluierung, die Bildung auch kleinerer Kavernen, die Schattenverdichtung bei der Vernarbung der Herde, den Umfang fibröser Prozesse an der Verlagerung von Trachea, Herz und Zwerchfell, Verkalkungsherde, und vieles andere erkennen, dessen Kenntnis recht wohl zu einer Gruppierungsmethode der tuberkulösen Prozesse nach topischen, progressiven und reparativen Zeichen führen kann, die bessere anatomische und prognostische Anhaltspunkte gibt, als es die bisherigen Einteilungsarten vermögen. Denn diese suchen mit unzulänglichen klinischen Merkmalen nach pathologisch-anatomisch-histologischen Gesichtspunkten abzuteilen, obwohl doch Klinik und Praxis genau gekennzeichnete, klinisch feststellbare Typen brauchen, über deren prognostische und anatomische Wertigkeit noch erst Erfahrungen gesammelt werden müssen.

Die Einordnung der Lungentuberkulosefälle erfolgte nach Gesichtspunkten, die ich bereits früher an dieser Stelle[1]) vertreten habe, unter folgende klinisch und prognostisch gut fassbare Typen:

A. Kleinknotige disseminierte Tuberkulose.

1. primäre Knötchen,
2. akute Miliartuberkulose,
3. akute disseminierte peribronchitische Knötchentuberkulose,

[1]) H. Gerhartz, Die Abgrenzung der Lungentuberkulose-Formen nach klinischen, hauptsächlich röntgenologischen Zeichen. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 34. S. 191. 1915.

4. chronische fibröse peribronchitische Knötchentuberkulose,
5. disseminierte peribronchitische Greisentuberkulose.

B. Grossknotige Tuberkulose.
1. grossknotige fibröse Tuberkulose,
2. grossknotige ulzeröse Tuberkulose.

C. Homogenherdige Tuberkulose.
1. initiale Spitzentuberkulose,
2. grössere homogenherdige Prozesse,
3. käsige Pneumonie.

D. Vom Hilus ausgehende Tuberkulose.

E. Ausgedehnte fibröse zirrhotische Tuberkulose (einschl. der katarrhalisch-asthmatischen Form der Alterstuberkulose).

F. Atypische Lungentuberkulose.

Die Metastasierungsformen wurden dabei unterschieden als
1. kleinste traubenförmige Herdchen,
2. grössere Herde,
3. strangförmige Herde.

Für die Untersuchung der Einwirkung der intensiven roten Strahlen auf die menschliche Tuberkulose der Lungen wurden zunächst die schwersten Phthisiker, die die Klinik aufsuchten, benutzt, um, wenn eine brauchbare Strahlenwirkung eintrat, über einen objektiv nachweisbaren Effekt zu verfügen. Die Kranken wurden, wie erwähnt, erst längere Zeit beobachtet und während dieser Zeit unter Einflüsse gebracht, die denen annähernd gleichwertig waren, denen die Heilstättenärzte ihre therapeutischen Erfolge zuschreiben. Sie wurden also auf geräumiger, lichtreicher und sehr luftiger Veranda untergebracht, aufs beste gepflegt und wenn auch nicht alle unter ständiger Bettruhe, so doch unter grösster Schonung ihrer körperlichen Kräfte gehalten. Temperatur, Puls und Respiration wurden zweimal täglich gezählt; das Sputum wurde nur morgens gemessen. Der Nutzen dieser indifferenten Beobachtungszeit besteht darin, dass die Reaktionsfähigkeit der sehr viel besser als vorher versorgten Kranken und die Tendenz der Erkrankung aufgedeckt wird, so dass ein guter Vergleichsmassstab für die folgende Bestrahlungstherapie gewonnen ist.

Das Bestrahlungsfeld richtete sich nach dem Röntgenbefund. Gewöhnlich wurde in der ersten Hälfte der täglichen Bestrahlungszeit der obere Rückenabschnitt, in der zweiten die Brust bestrahlt, wobei jedesmal die seitlichen Brustteile in einem mitbelichtet wurden.



Später wurden auch gleichzeitige Bestrahlungen mit zwei Bogenlampen vorgenommen.

Unmittelbare Bestrahlungsfolgen.

Bei z. B. 26 cm Abstand wird die Haut des Handrückens, wenn sie 10 Minuten zum erstenmal dem direkten Bogenlampenstrahl ausgesetzt war, heiss. Von den Kranken wird diese Hitze gewöhnlich als „schön warm“ angegeben. Es kommt dann zu einem Erythem, das gewöhnlich $^1/_2$ Tag bestehen bleibt. Unangenehme Empfindungen sind damit nicht verbunden. Am anderen Tage ist in der Regel nichts mehr sichtbar. Bei intensiverer Bestrahlung des Thorax tritt, wenn diese 20 Minuten lang bei 40 cm Abstand, wie es meistens der Fall war, vorgenommen wird, eine leichte Rötung auf, die auch fast nie so stark ist, dass mit der Bestrahlungsstärke heruntergegangen zu werden braucht. Besonders empfindliche Stellen werden mit einem Stück dickem schwarzen Papier oder Tuch abgedeckt. Jucken ist eventuell vorhanden, aber gering. In manchen Fällen bleibt auch trotz noch intensiverer Bestrahlung die Verbrennungserscheinung aus. Nennenswerte Pigmentierungen und Abschälungen der Haut bilden sich nicht oft aus. Nach ein- oder zweimaliger Bestrahlung hat bereits Angewöhnung an die Prozedur stattgefunden. Die Körpertemperatur ändert sich während oder sofort nach der Bestrahlung nicht. Die Pulszahl geht meistens etwas herunter, was aber nicht notwendig direkt auf die Bestrahlung bezogen werden muss, sondern auch durch eine infolge des behaglichen Gefühls aufgetretene, sedative Wirkung verursacht sein kann. Die Atmungsfrequenz bleibt entweder gleich oder steigt etwas. Ein nennenswerter, direkt erkennbarer Einfluss der Bestrahlung ist also nicht vorhanden.

Einfluss der Bestrahlung auf Tuberkulöse.

I. Schwere kavernöse doppelseitige Lungentuberkulose. Darmtuberkulose. Kehlkopftuberkulose. Tabes dorsalis.

Vorgeschichte. Wahrscheinlich tuberkulöse Heredität. 1892 Lues. 1906 Typhus. Seit 1911 Erscheinungen von Tabes.

Der Kranke wurde im Februar 1911 im Alter von 45 Jahren zuerst durch Husten und etwas Auswurf belästigt. Innerhalb weniger Monate stellten sich starke Atemnot, Schmerzen zwischen den Schulterblättern, grosse Hinfälligkeit, Nachtschweisse ein. Der Husten wurde immer heftiger; der Auswurf blieb dabei stets spärlich; er enthielt sehr viele Tuberkelbazillen. Krankenhausbehandlung fand im Mai und im Juli 1912 statt.

Aufnahmebefund. Der Kranke befindet sich bei der Aufnahme (24. September 1913) in elendem Kräfte- und Ernährungszustand. Es bestehen heftige, zu Erbrechen führende Hustenattacken, lästige Nachtschweisse, hart-



näckige Schlaflosigkeit und Unruhe, Dyspnoe. Hämoglobin (Sahli) 50%. Wenig gespannter Puls mit ständig hoher Pulszahl. Blutdruck 130. Diazoreaktion negativ.

Thorax mit geringer Flankenabflachung. Einsenkung der Oberschlüsselbeingruben. Etwas nach links verschobener Kehlkopf.

Der Versuch einer Beseitigung des ständigen und mit Invertierung einhergehenden Fiebers mit Kreosot, durch Hydrotherapie, durch Hoedemakersche Pillen in steigenden Dosen, scheitert. Das Erbrechen wird immer häufiger. Husten und Auswurf nehmen trotz immer grösserer Kodeingaben zu. Es treten bald Darmblutungen hinzu. Das Tagesmaximum der Temperatur steigt in den zwei letzten Wochen dieser Periode bis zu 39° C an und bleibt nie unter 38,4° C. Die Atemzahl liegt zwischen 28 und 32 Atemzügen pro Minute. Das Allgemeinbefinden wird immer schlechter, so dass der Kranke das Bett nicht mehr verlassen kann. Nach der vom 23. September bis 11. November 1913 dauernden hygienisch-diätetischen Behandlung Tuberkulinkur Rosenbach vom 11. November bis 20. Dezember 1913 ohne jeden Erfolg. Es geht noch öfter als früher Blut im Stuhl ab. Auch im Sputum, das zunimmt, zeigt sich Blut.

Lungenaufnahmebefund (vgl. Fig. 1)[1]):

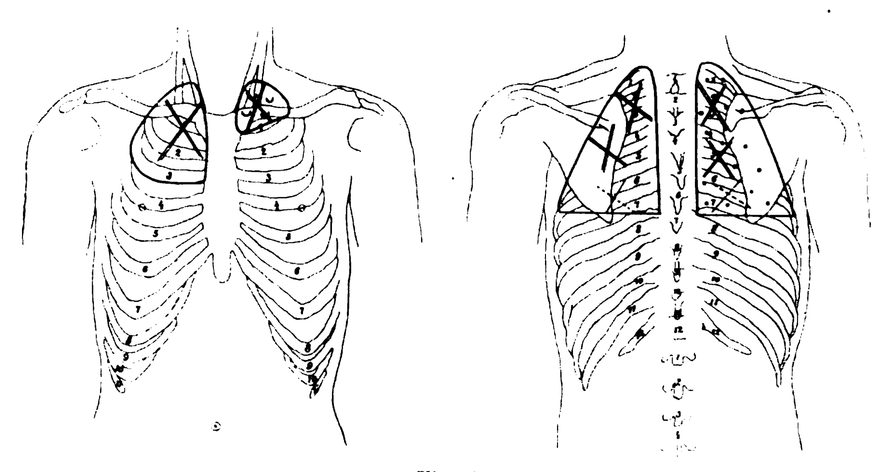


Fig. 1.

Fall I: Anfangsbefund (Ende September bis Anfang Oktober 1913).

Perkussorisch: Vorn rechts: Dämpfung bis zum unteren Rand der 3. Rippe. Links: Dämpfung bis zum Schlüsselbein. Hinten rechts und links Dämpfung bis zum Dornfortsatz des 6. Brustwirbels.

Auskultatorisch: Vorn rechts über der Spitze und weiter abwärts bronchiales Atmen, ohne Rasseln, links über der Lungenspitze inspiratorisches Knacken. Hinten rechts: Bis zur Mitte der Skapula bronchiales und verlängertes Exspirium, weiter unten fast bronchiales Inspirium und abgeschwächtes Exspirium; in- und exspiratorische Rasselgeräusche. Links: Derselbe Befund, aber keine Rasselgeräusche.

[1]) Für die graphische Darstellung des Lungenbefundes sind folgende Zeichen benützt worden:

Stärkere Verkürzung des Klopfschalles (Dämpfung) . . . = ☐ (zusammenhängende Umgrenzungslinie).
Geringere „ „ „ (Schallverkürzung) = ⬚ (durchbrochene Umgrenzungslinie).
Veränderte Lage der Lungengrenzen . . . . = ————
Schlechte Verschieblichkeit der Lungengrenzen . . . . = —|—|—|—|—
Tympanie . . . . = *T*

Veränderungen des Inspiriums von rechts oben nach links unten schräglaufende Linien (am Rande):

bei abgeschwächtem Charakter des Atemgeräusches . . . . = ⋰
bei verschärftem „ „ „ . . . . = /
bei bronchialem „ „ „ . . . . = //
bei dazwischen stehendem „ „ „ (vesikulär-bronchial oder broncho-vesikulär) . = ∼

Veränderungen des Exspiriums von links oben nach rechts unten schrägverlaufende Linien (am Rande):

bei abgeschwächtem Charakter des Atemgeräusches = ⋱
bei verschärftem „ „ „ = \
bei bronchialem „ „ „ = \\
bei dazwischen stehendem „ „ „ = ∼
saccadiertes Atmen . . . . = *s*
lokal abgeschwächtes Atmen . . . . = *a*
amphorisches Atmen . . . . = *α*

Nebengeräusche, Knistern . . . . =
feines oder kleinblasiges Rasseln . . . . = ::
mittelblasiges Rasseln . . . . = ❜
grossblasiges „ . . . . = ○

Nebengeräusche, konsonierendes feines Rasseln . . = ♪
konsonierendes mittelblasiges Rasseln . . . . . . = ♩
„ grossblasiges „ . . . . = ⊖
knackendes (trockenes) „ . . . . = ◡
musikalische Geräusche (Pfeifen, Brummen, Giemen) = ∨
Reiben und Knarren . . . . = 〰
Schallwechsel nach Gerhardt . . . . = *G*
„ „ Wintrich . . . . = *W*
„ „ Friedreich . . . . = *F*
„ „ Biermer . . . . = *B*
bruit de pot fêlé . . . . = *br.*

Am 22. Dezember 1913 Beginn der Bestrahlungsbehandlung. Zunächst wurde der obere Rücken bestrahlt; vom 31. Dezember 1913 an wurden auch Brust und Seiten mit einbezogen. Zu Beginn der Bestrahlungen war der Kranke so hinfällig, dass er sich kaum erheben konnte; er musste zu den Bestrahlungen gefahren werden und lag während derselben. Er wurde von ständigem, festem, bellendem Reizhusten mit Erbrechen, trotz grosser Dosen Kodein, belästigt. Besonders bei tiefer Lagerung des Oberkörpers trat sehr heftiger Husten auf.

Der physikalische Befund war bei Beginn der Bestrahlungen (s. Fig. 2):

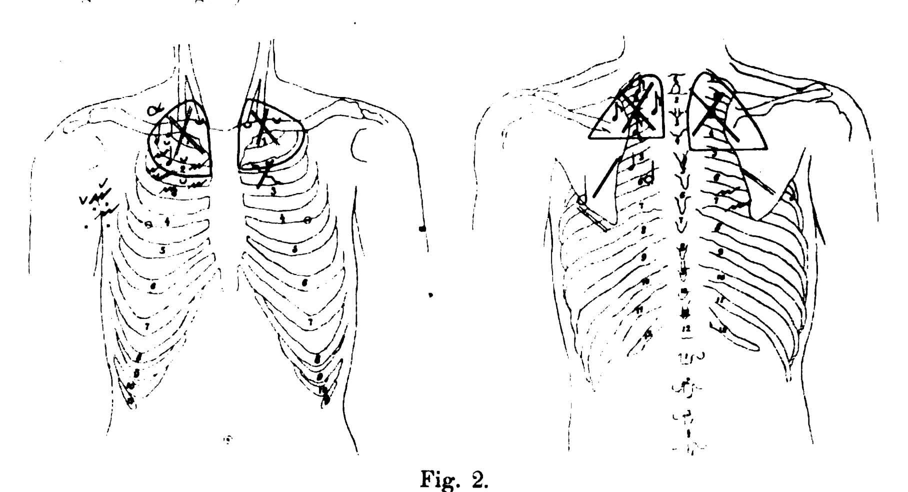


Fig. 2.

Fall I: Befund beim Beginn der Bestrahlung (nach der Tuberkulinbehandlung: Dezember 1913 bis Januar 1914).

Perkussorisch: Vorn rechts: Starke Dämpfung über dem Oberlappen bis zum unteren Rand der 2. Rippe; links: bis zur Mitte der 2. Rippe. Hinten rechts: Starke Schalldämpfung bis zum oberen Rand des 5. Brustwirbeldornfortsatzes, links bis zum 4. Proc. spin. thor.

Auskultatorisch: Vorn rechts: Über dem Dämpfungsbereich bronchiales In- und Exspirium, ziemlich reichliche trockene und feuchte konsonierende Rasselgeräusche, besonders unterhalb der Klavikula im 1. Interkostalraum und bis zur rechten Achselgrube hin, weniger zahlreich im zweiten Zwischenrippenraum. Über der rechten Spitze auch amphorisches Atmen zu hören. Links: Über dem gedämpften Lungenfeld ist Bronchialatmen, von der 2. Rippe an abwärts bronchiales Inspirium und verlängertes broncho-vesikuläres Exspirium zu hören. Ab und zu ein Knacks über der Spitze. Hinten rechts: Über dem Dämpfungsbereich sehr lautes Bronchialatmen. Von da an abwärts bis zum unteren Winkel der Skapula bronchiales Exspirium. Im unteren Drittel des rechten Zwischenschulterblattraumes vereinzelt trockene Nebengeräusche. Links: Über dem linken Oberlappen bis zur Mitte des Schulterblattes lautes bronchiales In- und Exspirium. Von da an bis zum unteren Winkel der Skapula nur bronchiales Inspirium, weiter unten bronchiales Exspirium. Über dem Oberlappen bis zur Mitte des Interskapularraumes konsonierende Rasselge-

räusche. Weiter abwärts bis zur Höhe des unteren Endes der Skapula weniger zahlreiche grösserblasige Rasselgeräusche.

Röntgenbefund zu Beginn der Bestrahlung (23. Dezember 1914): Rechts: Grossfleckige Tuberkulose des Oberlappens bis herunter etwa zur 3. vorderen Rippe. Links: Kleinknotige, in der Spitze fast homogene Schattenbildungen im Oberlappen bis zur 3. vorderen Rippe. Im peripheren Lungenfeld, gegenüber dem 1. Interkostalraum eine walnussgrosse Kaverne.

Die Bestrahlung führt zu keinem Erythem. Der Puls ist sehr klein; pro Minute fallen 3—4 Pulse aus. Am 27. Dezember starke Darmblutung, Schmerzen und Druckempfindlichkeit in der Ileocökalgegend; Obstipation, die den Kranken belästigt.

10. I. 1914. Erleichterung der Herausbeförderung des Auswurfes. Eitriges, klatschiges Sputum.

12. I. Stimme belegt. Viel Kitzel im Kehlkopf.

Am 13. I. starker Singultus. Der Kranke fühlt sich am 15. I. morgens noch sehr schlecht. Mitte Januar tritt ein neuer Schub im linken Unterlappen (handbreite Dämpfung mit Bronchialatmen und sehr spärlichem Knistern) auf. Über den übrigen Lungenteilen ist weniger Rasseln als früher zu hören. Die Temperatur steigt bis zu 39,1° C (rekt.) an. Diese Erscheinungen gehen bald zurück.

Endbefund (Anfang März 1914; Fig. 3):

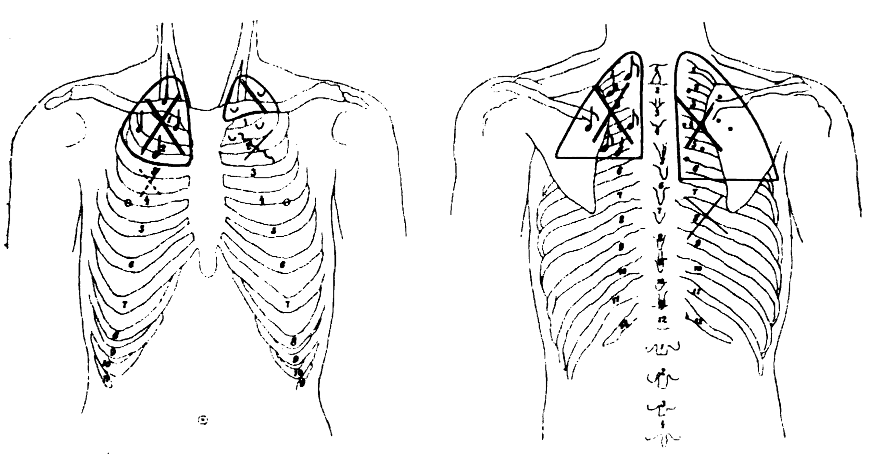


Fig. 3.

Fall I: Schlussbefund (Anfang März 1914).

Perkussorisch: Vorn rechts besteht Dämpfung über dem Oberlappen bis zum oberen Rand der 3. Rippe, links deutlich über der Spitze und auf der Klavikula. Hinten rechts reicht die Schalldämpfung bis zum 6. Proc. spin. thor., links bis zum 5. Proc. spin. thor.

Auskultatorisch: Vorn rechts: Bis zur 3. Rippe ist Bronchialatmen und verlängertes Exspirium zu hören; weiter unten ist das Atmungsgeräusch abgeschwächt. Über dem Dämpfungsfeld ist mittelblasiges Rasseln zu hören. Links: Über der Spitze und im 1. Interkostalraum Bronchialatmen und — mitunter fehlendes — klein- bis mittelgrossblasiges Rasseln. Weiter unten ver-

schärftes Atemgeräusch und verlängertes Exspirium. Hinten rechts: Über dem Oberlappen bis zum 4. proc. spin. thor. Bronchialatmen, zum Teil auch grossblasige Rasselgeräusche, vom 6. proc. spin. thor. ab verschärftes Inspirium und etwas verlängertes Exspirium ohne Rasseln. Links: Im Bereiche der Dämpfung Bronchialatmen und klein- bis mittelgrossblasige Rasselgeräusche, von da ab verschärftes Inspirium, kein Rasseln.

Ergebnis der Bestrahlung. In der letzten Woche vor der Bestrahlung, in der der Kranke zum Teil noch unter der Wirkung von Tuberkulin Rosenbach stand, lag das Tagesmaximum der Temperatur zwischen 38,6 und 39,1° C (rekt.). Im Mittel wurden 104 Pulse und 30 (—36!) Atemzüge in der Minute gezählt. In der letzten Woche vor der Tuberkulinkur war die Amplitude des täglichen Temperaturmaximums 38,4 bis 38,8° C (rekt.), die Puls- und die Atemzahl um den Mittelwert von 105 Pulsen und 29 Atemzügen herum. Es war also eine entschiedene Tendenz zur Verschlechterung des Zustandes vorhanden, wofür auch spricht, dass am Ende der Tuberkulinperiode — also vor der ersten Bestrahlung — das Tagesmaximum der Temperatur häufiger auf den Morgen verlegt war. In der letzten Zeit der Bestrahlungsperiode wurden als äusserste Werte des täglichen Temperaturgipfels Temperaturgrade von 37,6 und 38,5° C (rekt.) beobachtet. Die Puls- und Atemzahl lag bei dem Mittelwert 102 bzw. 25, wobei zu berücksichtigen ist, dass der Kranke den grössten Teil des Tages ausser Bett sich befand, während er in den beiden anderen Perioden ständig zu Bett lag. Der Kranke war wieder bei Wohlbefinden, schlief besser und erbrach nicht mehr bei dem verringerten Husten. Der Appetit war sehr gut geworden. Die Menge des täglichen Sputums betrug in der Woche vom 20. I. bis 26. I. einschliesslich, in der ersten Hälfte der Bestrahlungszeit, im Mittel 55 ccm, in der letzten Woche im Mittel 71 ccm; sie hatte also zugenommen. Der Hämoglobingehalt war während der Bestrahlungsperiode nicht gestiegen. Das Körpergewicht hatte in der Zeit von der Aufnahme des Kranken bis Anfang November bei ständiger Bettruhe von 45 kg auf 47,3 kg zugenommen, von da ab während der Zeit der Tuberkulinkur und noch in der ersten Bestrahlungszeit auf 40,7 kg abgenommen, dann aber, obwohl der Kranke während der Bestrahlungen den Tag über ausser Bett blieb, auf 42—43,1 kg zugenommen. Der Dämpfungsbefund hatte sich gegenüber dem ersten Befund nicht wesentlich geändert; das Rasseln wurde weniger reichlich.

Es war also, obwohl die Verschlechterung des Zustandes vorher immer grössere Fortschritte gemacht hatte, seit der Aufnahme der Bestrahlungen im Allgemeinbefinden, hinsichtlich Fieber, Puls,



Atemzahl, Husten, Reichhaltigkeit des Rasselns eine entschiedene Besserung aufgetreten, so dass der Kranke, dessen Kräfte aufs äusserste herabgesetzt waren, wieder aufstehen und herumgehen konnte und neuen Lebensmut bekam. Der Kranke starb ganz plötzlich am 19. März 1914.

Bei der Autopsie wurde eine starke Darmtuberkulose mit verkästem Appendix gefunden. In den Lungen waren ausser alten auch Herde, deren Alter auf nur 1—2 Wochen geschätzt wurde. Eine direkte Todesursache wurde nicht gefunden.

II. Kavernöse fibröse Lungentuberkulose. Darmtuberkulose. Tod an Meningitis.

Die ersten Anzeichen eines Lungenleidens, Husten und Auswurf, traten, nachdem der Kranke vorher 2 Jahre gedient und 4 Jahre später die China-

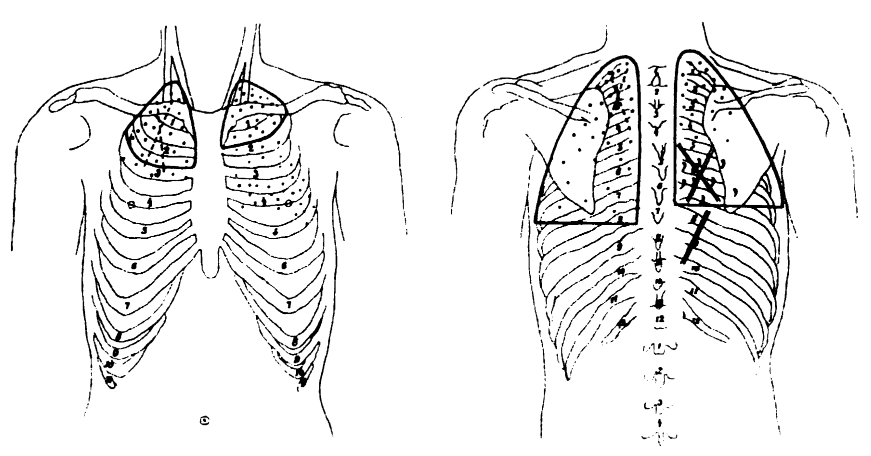


Fig. 4.

Fall II: Aufnahmebefund (Anfang Januar 1914).

expedition mitgemacht hatte, im Jahre 1909, bei einem Lebensalter von 36 Jahren, auf. Der Husten blieb in der Folge bestehen. 1911 traten plötzlich unter Zunahme des Auswurfs Atembeschwerden und heftige Schmerzen in der linken Seite hinzu. Der Kranke wurde nach $7^1/_2$ Monate währender Krankenhausbehandlung wieder arbeitsfähig. Mitte April 1913 stellte sich blutiger Auswurf ein; der Kranke musste wiederum das Krankenhaus auf 4 Monate aufsuchen. Anfang Januar 1914 zeigte sich wieder Blut im Auswurf, das Allgemeinbefinden verschlimmerte sich, der Kranke litt unter linksseitigen Beklemmungen und Dyspnoe.

Bei der Aufnahme (7. Januar 1914) bestehen noch grosse Schwäche, viel Husten, Auswurf (ca. 80 ccm täglich), lästige Nachtschweisse und Verstopfung.

Der Kranke, ein 1,60 m grosser, 41 Jahre alter, unterentwickelter, sehr schwächlicher und immer müder Mann, befindet sich in einem sehr schlechten Ernährungszustand (46 kg). Die Wangen sind hektisch gerötet, Haut und Schleimhäute blass. Hämoglobingehalt (Sahli) 62%. Die Endglieder der Finger und Zehen sind kolbig verdickt und zyanotisch. Es besteht geringgradige Skoliose. Der Brustkorb ist wenig tief, vorn flach und dehnt sich rechts besser als links. Es werden pro Minute 26—32 Atemzüge mit oberflächlicher totaler Hebung des Brustkorbes gemacht. Die rechte Oberschlüsselbeingrube ist etwas tiefer eingesunken als die linke. Beide Schultern stehen gleich hoch. Der Kehlkopf weicht nach links ab.

Bei der Aufnahme (vgl. Fig. 4) wird vorn rechts über dem Oberlappen bis herunter zur 3. Rippe Dämpfung gefunden, vorn links bis zur 2. Rippe.

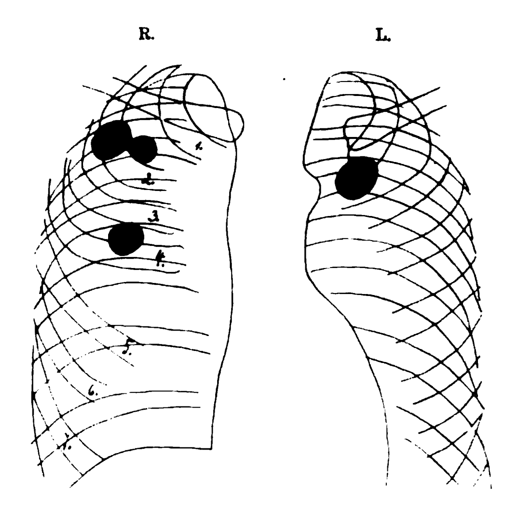


Fig. 5.

Kavernenbildung bei der dissem. grossknotigen fibrösen Lungentuberkulose Fall II (41 Jahre alter Mann).

Hinten reicht die Oberlappendämpfung rechts bis zum 6., links bis zum 7. Proc. spin. thor. Der Stimmfremitus ist rechts hinten oben deutlich, links hinten oben aber kaum zu fühlen, wohl dagegen links hinten unten.

Bei der Auskultation wird vorn rechts oben über der Spitze und weiter bis zum unteren Rand der 3. Rippe das Atemgeräusch abgeschwächt und mit mässig reichlichen feuchten kleinblasigen Rasselgeräuschen durchsetzt gefunden. Auch vorn links oben werden über der Spitze während In- und Exspirium, unterhalb der Klavikula bis zur 3. Rippe nur während der Inspiration, weiter unterhalb noch reichlicher kleinblasige feuchte Rasselgeräusche gehört.

Hinten rechts wird über der Spitze bis in den rechten Interskapularraum hinein Verlängerung des Exspiriums mit sehr zahlreichen feinblasigen in- und exspiratorischen Rasselgeräuschen wahrgenommen. Im unteren Teile des rechten Zwischenschulterblattraumes besteht Bronchialatmen mit mässig reichlichen mittelgrossblasigen Rasselgeräuschen. Weiter unten ist nur das Inspirium bronchial. Rasselgeräusche fehlen hier.

Hinten links oben ist das Atemgeräusch abgeschwächt zu hören. Es sind sehr zahlreiche, bis zum unteren Skapulaende allmählich sich verlierende Rasselgeräusche zu finden. Deutliche Kavernensymptome sind nirgends vorhanden.

Röntgenbefund. Rechts sind um den Hilus gruppierte kleinknotige gleichmässig disseminierte Schattenflecke sichtbar, die zwischen 1. und 3. Rippe, sowie zwischen der 4. und 5. vorderen Rippe zu grösseren Herden konfluieren. Zwischen Schlüsselbein und 3. vorderer rechten Rippe sind 2, vielleicht 4 Kavernen zu sehen. Je eine weitere Kaverne befindet sich im 3. rechten und 1. linken Interkostalraum (vgl. Fig. 5).

Das Herz ist klein. Der linke mittlere Bogen ist prominent. Blutdruck nur 92 mm Hg (Riva-Rocci). Leber und Milz sind in geringem Grade vergrössert, die Bauchdecken gespannt. Lokale Druckschmerzhaftigkeit besteht nicht. Der Harn ist urobilinhaltig. Die Diazoreaktion fällt negativ aus. Die

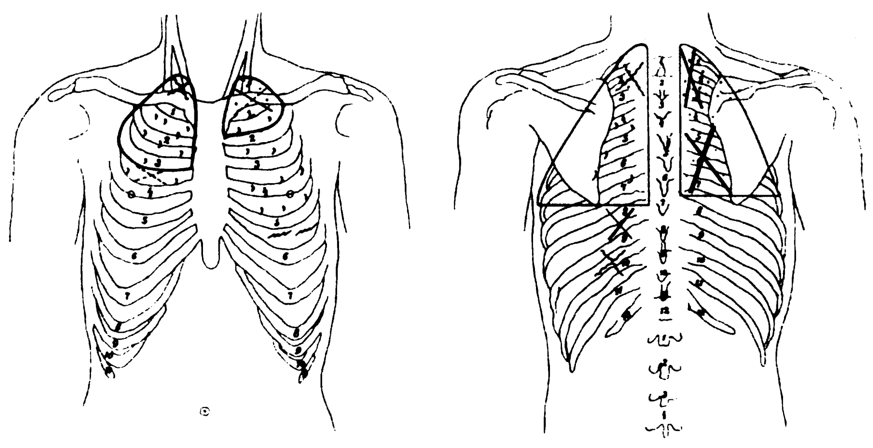


Fig. 6.

Fall II: Schlussbefund (Mitte März 1914).

Körpertemperatur weist morgens wie abends fast die gleichen febrilen Werte auf; auch Typus inversus wird beobachtet. Die Temperaturen liegen meist zwischen 37,9—38,1° C. Die Pirquetsche Hautprobe ist negativ.

Beim Beginn der Bestrahlungen haben sich die rechtsseitigen Schattenbildungen im Oberlappen etwas stärker gedunkelt.

Bestrahlung. Es wurden 34 Bogenlampenbestrahlungen in 34 Tagen (vom 5. II. bis 10. III. einschliesslich) vorgenommen. Im Mittel dauerte die Bestrahlung 43 Minuten, und zwar war von Anfang an die Bestrahlungszeit gleich gross. Es wurden Rücken und Brust abwechselnd, selten gleichzeitig bestrahlt.

Ergebnis. Nach 20tägiger Bestrahlung (26. Februar 1914) ist der Dämpfungsbereich derselbe. Vorn rechts sind zwischen 1. und 3. Rippe, auch links im Bereich der Dämpfung noch feinblasige Rasselgeräusche zu hören. Mitte März 1914, nach 35tägiger Bestrahlung (vgl. Fig. 6), ist vorn rechts über dem Schlüsselbein broncho-vesikuläres Atmen zu finden. Im 1.—3. Interkostalraum, allmählich von oben nach unten abnehmend, sind vereinzelt mittel-

blasige feuchte Rasselgeräusche während des Inspiriums vorhanden. Das Atemgeräusch ist im 3. Interkostalraum abgeschwächt, im 4. Zwischenrippenraum normal.

Vorn links oben findet sich über der Klavikula leises Inspirium mit spärlichen feuchten kleinblasigen Rasselgeräuschen und verschärftes, verlängertes Exspirium. Im 1.—4. Interkostalraum ist das Rasseln mittelgrossblasig und reichlicher, im 5. linken Interkostalraum lässt sich nur etwas inspiratorisches Knarren wahrnehmen.

Hinten rechts oben ist Bronchialatmen und vereinzeltes feinblasiges Rasseln zu hören. In der Höhe des 3. Proc. spin. thor. nehmen die Rasselgeräusche etwas zu, sind aber nur während der Inspiration vorhanden. Weiter abwärts, zwischen 6. und 7. Brustwirbeldornfortsatz ist das Inspirium noch bronchial, das Exspirium bereits normal. Rasseln findet sich hier nicht mehr. Hinten links oben ist über der Spitze bis zum 2. Proc. spin. thor. das Atemgeräusch broncho-vesikulär und frei von Nebengeräuschen. Zwischen 3. und 6. Proc. spin. thor. ist normales Atemgeräusch mit mittelblasigen Rasselgeräuschen während des Beginnes der Inspiration zu finden. Weiter abwärts fehlen Rasselgeräusche.

Die Rasselgeräusche sind also an Zahl weniger geworden, aber noch im ganzen Bereich der früheren Dämpfung auffindbar.

Röntgenologisch hat sich links nichts geändert. Rechts sind ebenfalls dieselben Schattenbildungen wie vorher vorhanden. Hinzugetreten ist eine diffuse Beschattung des Oberlappens bis zur Höhe der rechten vorderen Rippe, ferner eine homogene Beschattung der peripherischen Abschnitte der weiter abwärts gelegenen Partien des rechten Lungenfeldes.

Die Auswurfmenge betrug in der Zeit vor Beginn der Bestrahlungen regelmässig 40—80 ccm, im Durchschnitt 60 ccm pro Tag geballt-eitriges Sputum. In der Folgezeit nahm das Sputum stetig an Menge ab. In der letzten gemessenen Woche lag die tägliche Auswurfmenge zwischen nur 5—10 ccm (Mittel 7 ccm täglich).

Die Körpertemperatur zeigte vor den Bestrahlungen keine Tendenz zur Erhöhung oder Abnahme. In den fünf letzten Tagen vor der Bestrahlung lag das Mittel bei je 37,7° C (rekt.) Morgen- und 37,9° C (Max.) Abendtemperatur. Dann ging die Temperatur in der Zeit vom 16. II. bis 20. II. und vom 24. II. bis 27. II. auf völlig normale Werte herab, während an den Zwischentagen eine Höchsttemperatur von 37,6 bzw. 37,7° C (rekt.) erreicht wurde. Von da an begann die Temperatur allmählich auf 38,4° C zu steigen. Es traten heftige Schläfenkopfschmerzen, Schwindel, grosse Schwäche, Delirien und andere Zeichen einer Meningitis auf, der der Kranke am 23. März 1914 erlag.

Die Autopsie zeigte eine sehr stark fibröse Lungentuberkulose mit ausgesprochener Tendenz zur Abheilung und eine Darmtuberkulose, aber keinen makroskopischen Anhalt für eine Meningitis.



Die Pulszahl hatte an den letzten Tagen vor den Bestrahlungen im Mittel zwischen 84—96 Pulsen pro Minute gelegen; in der Zeit während der 20. und 30. Bestrahlung lag sie im Mittel ebenso hoch, im Durchschnitt bei 91 Pulsen, wobei der Einfluss des täglichen Transports zu und von den Bestrahlungen zu berücksichtigen ist. Die Atemzahl blieb gleich: durchschnittlich 25 in den letzten Tagen vor der Bestrahlungszeit, 24 Mittel der morgendlichen und abendlichen Atemzahl in der Zeit von der 20.—30. Bestrahlung. Der Hämoglobingehalt nahm in $2^1/_2$ Monaten von 62% auf 80% zu. Der Kranke hatte also bis zum Auftreten der Meningitis während der Zeit der Bestrahlungen eine Besserung erfahren, die sich auf Allgemeinbefinden, Körpertemperatur, Zahl der Rasselgeräusche und Hämoglobingehalt bezog, während vorher keine Andeutung einer Neigung zu Besserung zu finden war. Der Ausbruch einer Meningitis konnte nicht verhindert werden.

III. Progressive klein- bis mittelgrossknotige linksseitige Lungentuberkulose. Tuberkulöses Geschwür am Gesäss nach tuberkulöser Periproktitis. Nierenamyloid.

Vorgeschichte. Von der Schulzeit an wird der Kranke fast täglich von Kopfschmerzen belästigt. Seit Januar 1913 besteht Wechsel von normalen Stuhlentleerungen mit Durchfällen; ferner sind zeitweise Schmerzen, die über den ganzen Leib ausstrahlen, vorhanden. Im Frühjahr 1913 macht der Kranke eine fieberhafte Rippenfellentzündung durch. Seit September 1913 leidet er unter starken Nachtschweissen. Der Kranke meldet sich erst am 3. Oktober 1913 arbeitsunfähig, als er plötzlich mit hohem Fieber, Husten und blutigem Auswurf erkrankt. Nach 6 Tagen ist der Auswurf blutfrei. Am 6. Oktober 1913 bricht ein periproktitischer Abszess neben dem After auf und es entsteht ein nicht wieder abheilendes Geschwür. Fieber und Auswurf gehen allmählich zurück. In den letzten Tagen vor der Aufnahme in die Klinik (26. November 1913) hat der Kranke wieder viertelstündlich Hustenattacken, nach denen $^1/_2$ Esslöffel voll Blut entleert wird. Besonders um Mitternacht treten jetzt 3—4 starke Durchfälle auf. Der Appetit liegt darnieder. Häufige Wadenkrämpfe.

Befund. Der Kranke ist 17 Jahre alt, 1,61 m gross, schlecht entwickelt und stark unterernährt. Er ist so hinfällig, dass er kaum längere Zeit, ohne Schwindelgefühl und Übelkeit zu bekommen, aufzusitzen vermag. Haut und Schleimhäute sind sehr blass. Hämoglobingehalt (Sahli) 56%.

Der Brustkorb ist flach, aber symmetrisch. Der sterno-vertebrale Durchmesser ist klein. Die Wirbelsäule verläuft gerade. Beide Supraklavikulargruben sind in geringem Grade und gleich tief eingesunken. Die respiratorischen Brustkorbbewegungen sind beiderseits gleich. Der linke M. sternocleidomastoideus ist etwas spastisch kontrahiert. Neben dem After befindet sich auf der Innenseite des linken Gesässes ein 22 mm langes, maximal 11 mm breites, typisches tuberkulöses Ulcus. Rektoskopisch sieht man in 10—15 cm Tiefe die Schleim-



haut besonders stark granuliert und mit kleinsten, eiterbedeckten Ulzerationen besetzt, die bei der Untersuchung sofort zu bluten beginnen. Auf der linken Seite befindet sich ein Geschwür von grösserem Umfang. Nach oben zu und dicht hinter dem After ist die Schleimhaut weniger stark verändert. Über 17—18 cm weit vermag man der auftretenden Blutungen wegen nicht vorzudringen. Während der Untersuchung Abgang von wässerig-schleimigem, blut- und eiterhaltigem Stuhl. Der Unterleib ist meteoristisch aufgetrieben. Er weist weder Druckempfindlichkeit noch Muskelspannung auf.

Der Harn ist stets spärlich, trübe und konzentriert, enthält zahlreiche hyaline Zylinder, rote Blutkörperchen in wechselnden Mengen, Kristalle von oxalsaurem Kalk und sehr grosse Mengen Eiweiss (— 12 $^0/_{00}$).

Die Körpertemperatur ist bei der Aufnahme normal, mitunter etwas niedriger. In der 2. und 3. Woche steigt sie auf abendliche Fieberwerte (rektal meist 37,7—38,2, maximal 38,6° C) mit häufigen grossen Amplituden an. Der Blutdruck ist niedrig (105 mm Hg, Riva-Rocci). Die Pirquetsche Hautprobe ist positiv.

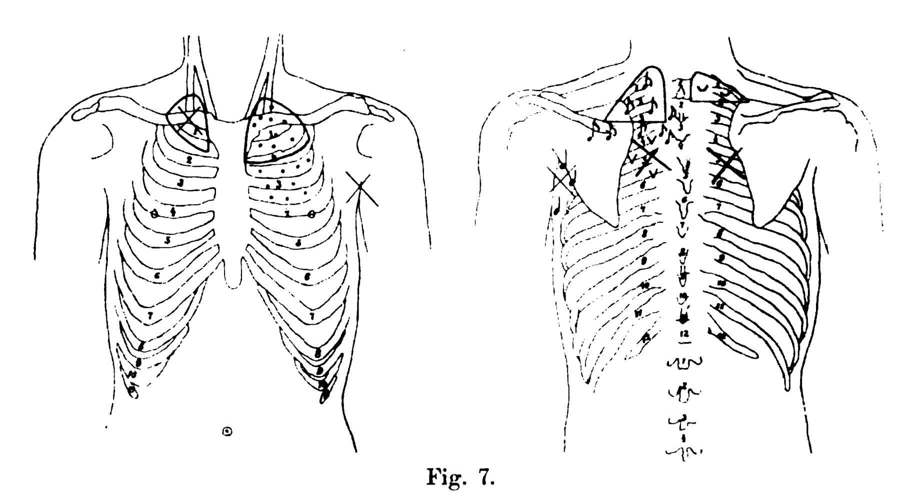


Fig. 7.

Fall III: Aufnahmebefund (Ende November 1913).

Perkussionsbefund (vgl. Fig. 7): Die Lungenspitze steht vorn rechts 3 cm, links 4 cm über der Klavikula, hinten links bis zur Höhe des 7. Halswirbels, rechts 1 cm tiefer. Schalldämpfung ist vorn rechts über der Spitze bis zur Mitte des 1. Interkostalraums hin, links bis zur Mitte der 2. Rippe vorhanden. Hinten reicht die Dämpfung rechts bis zur Mitte zwischen 2. und 3. Brustwirbeldornfortsatz, links bis zur Höhe des unteren Randes des 3. Proc. spin. herab. Stimmfremitus links oben vorn und hinten stärker als rechts.

Auskultationsbefund: Vorn rechts: Über der Spitze sind In- und Exspirium von gleicher Dauer. Es besteht broncho-vesikuläres Atmen. Unterhalb des Schlüsselbeins ist das Atemgeräusch von normaler Stärke, das Exspirium bis zur unteren Dämpfungsgrenze verlängert. Kein Rasseln rechts. Links: Über der Spitze lautes Atemgeräusch mit verlängerter Exspiration; desgleichen bis zum unteren Rand der 2. Rippe, von wo an nach unten zu der

Atmungsstrom in normaler Stärke hörbar ist. Über der Spitze und bis zum 2. Interkostalraum während der Inspiration zahlreiche Rasselgeräusche. Weiter abwärts in- und exspiratorisch sehr reichliches feinblasiges Rasseln.

Hinten: Rechts über der Spitze bis zum Schulterblattgrat vereinzelt feine knackende Geräusche während des ersten Teiles des Einatmungsgeräusches. Nach der Mitte des rechten Interskapularraumes hin gewinnt das Atmungsgeräusch immer mehr bronchialen Charakter, der sich aber nach unten zu bis zum unteren Winkel der Skapula wieder verliert. Links: Über der Spitze ist das Exspirium auf die Dauer des Inspirationsgeräusches verlängert. Im ganzen Verlauf des Inspiriums sind feinblasige konsonierende Rasselgeräusche zu hören. Gegenüber dem 3.—4. Dornfortsatz sind diese Rasselgeräusche nur während des Beginnes des Inspiriums oder auf seiner Höhe wahrzunehmen. Im Interskapularraum besteht Bronchialatmen. Dicht unter der Spina scapulae sind wieder reichlichere inspiratorische Rasselgeräusche vorhanden. Im linken Interskapularraum ist auch inspiratorisches Giemen zu hören.

In der linken Achselhöhle ist das Exspirationsgeräusch verlängert und verschärft. Es sind mittelgrossblasige Rasselgeräusche von fast klingendem Charakter zu finden, die sich nach unten zu allmählich verlieren. Auswurf ist nicht vorhanden.

Bestrahlung. Mit den Bestrahlungen wird am 21. Dezember 1913 begonnen. Es wird hauptsächlich der untere Rücken und öfters auch das Gesässulcus bestrahlt, vom 31. XII. an, also nach 10 Tagen, auch die Brust. Der Abstand beträgt gewöhnlich 32 cm. Es werden, da der Kranke infolge der häufiger werdenden Durchfälle und der ungenügenden Nahrungsaufnahme so schwach ist, dass er nur schwer transportiert werden kann, nur 16 Bestrahlungen in 23 Tagen ausgeführt, mit einer Dauer von nur 26 Minuten.

Weiterer Verlauf. Das Befinden wechselt in der Folge; im allgemeinen nehmen aber die Durchfälle trotz entsprechender medikamentöser Behandlung immer mehr zu und sind schliesslich ständig vorhanden. Die Körpertemperatur, die in den letzten Wochen vor der Bestrahlung mit sehr seltenen Ausnahmen immer fieberhaft gewesen ist, fällt in der 4. Woche der Bestrahlung auf normale Werte und steigt erst wieder höher an, als (vom 21. Januar 1914 ab) häufigere Darmblutungen kommen. Nach einigen Tagen fällt sie jedoch wieder ab und sinkt — ungefähr 1 Monat vor dem Tode — auf subnormale Werte.

Am 3. Dezember 1913 werden 0,25 ccm des Friedmannschen Tuberkulosemittels intramuskulär eingespritzt. Nennenswerte Folgeerscheinungen werden danach nicht beobachtet.

Lungenbefund. Der Lungenbefund hat sich bis zum Beginn der Bestrahlungen (Ende Dezember 1913) nicht wesentlich geändert. Rasselgeräusche sind hinten rechts oben nicht mehr wahrzunehmen. Links sind jetzt während In- und Exspiration zahlreiche Rasselgeräusche wahrnehmbar, nur am unteren Winkel des linken Schulterblattes sind sie weniger geworden.

In den ersten Tagen der Bestrahlungsperiode gilt noch im wesentlichen derselbe Befund (vgl. Fig. 8). Vorn links ist über der Lungenspitze klingendes Rasseln am Ende des Inspiriums und Exspiriums zu hören. Im 2. Interkostalraum besteht feuchtes, feinblasiges Rasseln. Über der 3. Rippe ist das feuchte Rasseln reichlicher, grösserblasig, in- und exspiratorisch. Im 3. Interkostalraum ist Knistern am Ende des Inspiriums und im Exspirium wahrzunehmen.

In der linken Axilla ist kein Rasseln mehr zu hören. Hinten rechts ist kein Rasseln; links lässt sich über der Spitze nur auf der Höhe des Inspiriums und am Ende des Exspiriums Knacken finden. Später, Mitte Januar 1914, sind

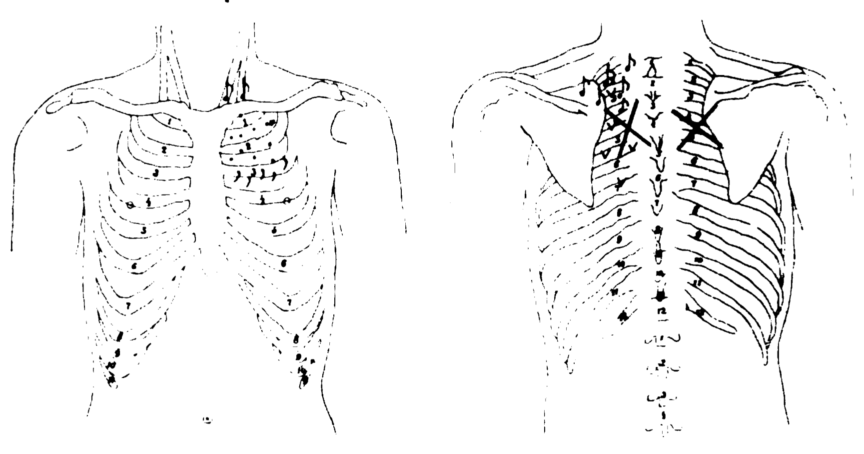


Fig. 8.

Fall III: Auskultationsbefund beim Beginn der Bestrahlungen (Ende Dez. 1913).

rechts normale auskultatorische Verhältnisse vorhanden. Links über dem Oberlappen bis zur Mitte des linken Interskapularraumes auf der Höhe des Inspiriums sind knirschende Geräusche zu hören. Auch in der Folge (Ende

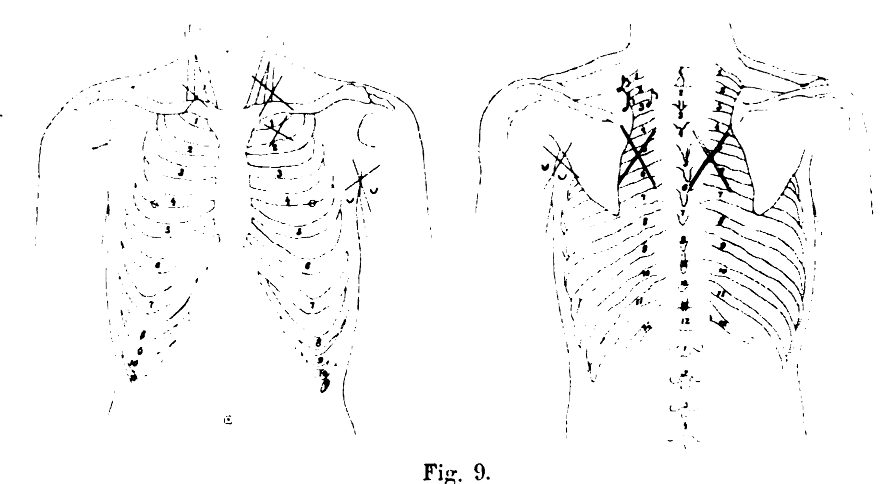


Fig. 9.

Fall III: Auskultatorischer Schlussbefund.

Januar und Anfang Februar 1914) bleiben die knackenden Nebengeräusche über der linken Spitze sehr spärlich. Vorn tritt am Sternalende der 3. Rippe gröberes Knacken auf, hinten ist über der Spitze bis zur Spina scapulae sowohl in- wie exspiratorisch noch feinblasiges Rasseln zu hören. Der Schlussbe-

fund vom 1. Februar 1914 (Fig. 9) verzeichnet für die rechte Seite und für vorn links: Über der Spitze verschärftes In- und Exspirium, aber kein Katarrh mehr, im 1. Interkostalraum und bis in den 2.: etwas weniger scharfes Atmungsgeräusch und verlängertes Exspirium, für die linke Achselhöhle dasselbe, daneben noch vereinzelte knackende Geräusche am Ende des Exspiriums. Über der linken Spitze ist hinten bis zum Schulterblattgrat hinab noch spärliches feinblasiges Rasseln zu finden.

Ergebnis. Der Kranke stirbt am 26. Februar 1914 an seiner schweren Darmtuberkulose und am Amyloid. Obwohl also die Tuberkulose während der Behandlungszeit rapide Fortschritte gemacht hat, ist der Lungenbefund, der bis zur Einleitung der Bestrahlungsbehandlung sich verschlechterte, besser geworden, indem die vorher zahlreichen Rasselgeräusche spärlich geworden sind und einen trockenen Charakter angenommen haben. Das tuberkulöse Geschwür trocknet unter wenigen Bestrahlungen aus. Sein Wundrandwall wird flacher und dunkler rot und es treten Granulationen auf. Das Geschwür juckt nach der dritten Bestrahlung stark. Als nach achttägiger Bestrahlung fünf Tage lang ausgesetzt wird, tritt wieder etwas Sekret auf und die Wundränder werden wieder dicker. Das Geschwür heilt bei sechs Bestrahlungen noch nicht aus.

IV. Doppelseitige, hauptsächlich linksseitige fieberhafte Lungentuberkulose.

Vorgeschichte. Der Kranke, ein 22 Jahre alter Mensch, bemerkte im Sommer 1911 zuerst Atembeschwerden, Brustschmerzen, die nach den Schultern zu ausstrahlten, und grosse Schläfrigkeit. Er ging erst im Oktober 1911 zum Arzt, der nervöses Herzleiden feststellte. Der Zustand verschlimmerte sich. Anfang Mai 1912 wurde zuerst ein schweres Lungenleiden festgestellt. Der Kranke ging dann auf ein Jahr nach Davos, von wo er angeblich geheilt entlassen wurde. Im Sommer 1913 wurde $^1/_4$ Liter Blut ausgehustet. Februar 1914 traten erneut Atembeschwerden, Husten und Auswurf auf, was den Kranken veranlasste, wiederum auf 2 Monate nach Davos zu gehen. Darauf fühlte er sich $^3/_4$ Jahr lang fast wohl, bis Ende 1914 wieder nach einer „Influenza-Bronchitis" die alten Beschwerden auftraten. Seitdem bestehen dauernd Temperaturen — 37,6° C (axillar) und es treten mitunter sehr hohe Pulszahlen auf. Das Gewicht, das früher konstant 65 kg betrug, ist auf 60 kg in letzter Zeit heruntergegangen.

Der Kranke ermüdet zurzeit rasch und bekommt schon nach leichten körperlichen Anstrengungen Herzklopfen und Kurzatmigkeit. Er neigt zum Schwitzen; Nachtschweisse sind aber nur bisweilen vorhanden. Es besteht selten tagsüber, fast nur morgens, trockener Husten. Nur mit starkem Räuspern lässt sich wenig schleimig-eitriger, geballter und in Wasser zu Boden sinkender Auswurf herausbringen. Ständige Abendtemperatur von 37,9° und 38,8° C (ax.), ab und zu bis 38,8° C. Puls 96—120.



Befund. Der Kranke ist ein schwächlicher, hagerer Mensch in schlechtem Ernährungszustand mit guter Hautdurchblutung. Die Mandibulargegend ist etwas eingefallen. Grösse 1,80 m; Gewicht 60 kg. Es ist geringer Tremor der Hände und leichtes Zittern der geschlossenen Lider vorhanden.

Der paralytische, schmale Thorax, der vorn oben beiderseits abgeflacht ist, lässt die Rippen deutlich erkennen. Der epigastrische Winkel ist klein. Die Schlüsselbeine springen beiderseits vor. Die Supraklavikulargrube ist besonders rechts gegen die Norm vertieft. Am Ansatz des ersten Rippenknorpels ist gute Gelenkigkeit vorhanden. Die Brustvenen sind rechts vorn weiter als links. Links ist eine Achseldrüse geschwollen. Die meisten Brustmuskeln sind rechts rigider als links. Pirquet ist positiv.

Physikalischer Befund (vgl. Fig. 10): Vorn rechts besteht Ende Januar 1915 über der Lungenspitze geringe Schallverkürzung. Die rechte Spitze steht etwas tiefer als die linke. Links ist Dämpfung über dem Oberlappen bis

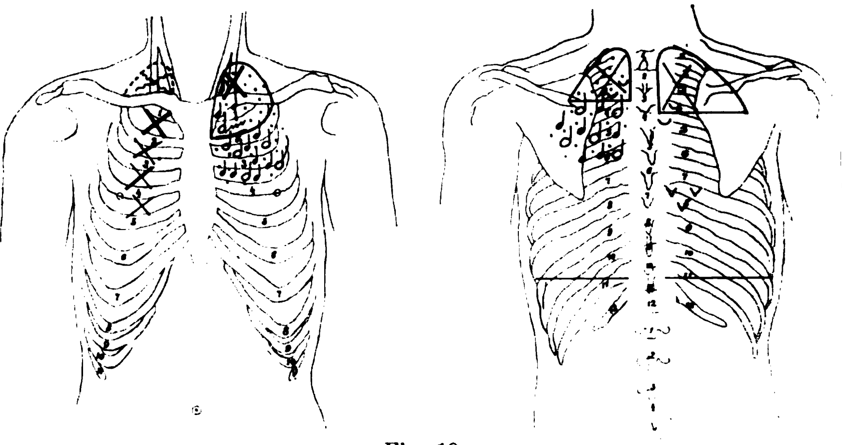


Fig. 10.

Fall IV: Anfangsbefund (Ende Januar 1915).

zum oberen Rand der 2. Rippe nachweisbar. Die untere Grenze befindet sich am oberen Rand der 6. Rippe in der Mammillarlinie.

Hinten rechts reicht die Spitzendämpfung herunter bis zum unteren Ende des 3. Proc. spin. thor. Geringe Schalldämpfung ist zwischen 5. und 8. Proc. spin. thor. vorhanden. Links findet sich Dämpfung über der Spitze bis zum oberen Ende des 3. Proc. spin. thor. Der Fremitus ist vorn rechts unterhalb der Klavikula stärker als links, hinten dagegen oben links stärker als rechts zu fühlen.

Vorn rechts ist über der Lungenspitze das Atemgeräusch abgeschwächt. Unterhalb der Klavikula ist Bronchialatmen mit verlängertem Exspirium zu hören. Im 2. und 3. Interkostalraum ist das Inspirium noch bronchial, das Exspirium aber bereits weniger scharf und lang. Im 4. Interkostalraum ist, abgeschwächt, dasselbe vorhanden.

Über der linken Spitze besteht Bronchialatmen mit verlängertem Exspirium. Im 1. Interkostalraum sind klingende Rasselgeräusche und Knarren zu finden.

Das Atemgeräusch ist nicht durchzuhören. Nach unten zu schwächen sich diese Erscheinungen ab.

Hinten rechts ist über der Lungenspitze bis zur Mitte zwischen 2. und 3. Proc. spin. thor. das Atemgeräusch verschärft. In der Höhe des 3. Proc. spin. thor. hört man sehr selten knackende Geräusche. Nahe dem 7. Proc. spin. wird Giemen wahrgenommen.

Über der linken Spitze ist das Atmungsgeräusch verschärft, das Exspirium verlängert. In der Höhe des 3. Proc. spin. thor. werden ab und zu knackende Geräusche gefunden. In dem Bereich des unteren Skapularwinkels sind reichlich feinblasige weiche Rasselgeräusche und knisternde Geräusche zu hören, die nach unten zu allmählich abnehmen. Am reichlichsten sind sie im unteren Zwischenschulterblattraum.

Röntgenologisch findet sich bei der Aufnahme rechts wie links eine fast gleichmässige Dissemination kleinster und erbsengrosser Knötchen. Rechts, in der Höhe des unteren Skapularwinkels, konfluieren sie zu grösseren Knoten. Im linken Oberlappen bis zur 2. Rippe herab bilden sie ein dunkleres, durch erbsen- bis kirschgrosse, scharf abgegrenzte (kavernöse?) Aufhellungen durchlöchertes Schattenfeld. Frei erscheint allein das linke Lungenfeld unterhalb der Höhe der 5.—6. vorderen Rippe.

Der Kranke, der ambulant behandelt werden muss, wird auf seinen Wunsch sofort bestrahlt. Die Behandlung währt vom 26. Januar bis 26. Mai 1915. Der Kranke wird in dieser Zeit (121 Tage) 76 mal mit einer mittleren Dauer von 31 Minuten mit der Bogenlampe an Brust und Rücken bestrahlt.

An den nächsten Tagen werden zum Teil noch stärkere katarrhalische Erscheinungen gefunden. So z. B. werden 8 Tage später vorn über dem linken Oberlappen, im 2. und 3. Interkostalraum am reichlichsten, sehr zahlreiche Rasselgeräusche, zum Teil konsonierende, brodelnde Geräusche gehört; hinten links sind von der Spitze bis zum unteren Winkel der Skapula, mit dem Maximum in der Höhe der Spina, ebenfalls reichlich feinblasige und grösserblasige Rasselgeräusche wahrzunehmen. Nach 14 tägiger Bestrahlung sind links noch reichlich Rasselgeräusche zu finden, aber anscheinend weniger als vorher. Rechts werden keine Nebengeräusche mehr gehört. Mitte Februar werden die Klopfschallverhältnisse wie vorhin gefunden. Ausserdem lässt sich links vorn unten Dämpfung vom oberen Rande der 4. Rippe bis nach unten hin nachweisen. Bei der Auskultation fehlen rechts noch, wie vorher, katarrhalische Nebengeräusche. Links hört man über der Spitze sehr reichliches in- und exspiratorisches Rasseln, im 1. Interkostalraum dasselbe, nur weniger exspiratorische Rasselgeräusche. Im 2. Interkostalraum und weiter abwärts werden noch reichlich Rasselgeräusche während der Inspiration wahrgenommen. Das Exspirium ist unhörbar.

Hinten wird links über der Lungenspitze und im Interskapularraum ab und zu Brummen und Giemen gehört, aber bis zum 6. Proc. spin. thor. auch sehr reichlich in- und exspiratorisches Rasseln. Immerhin ist aber doch eine Neigung zur Austrocknung erkennbar.

Im weiteren Verlauf wird dies noch deutlicher. Bei der Auskultation wird Ende März 1915 links vorn über der Spitze verschärftes Atemgeräusch gehört. Hier sind noch reichlich feinblasige knisternde Rasselgeräusche vorhanden. Im 1. linken Interkostalraum ist das Atemgeräusch nicht zu hören. Hier findet sich noch grösserblasiges konsonierendes Rasseln. Im 2. linken



Interkostalraum — weniger im rechten — ist dasselbe der Fall, daneben aber ist trockenes Knacken vorhanden. Im unteren Teile des rechten Interskapularraumes sind spärlich knackende Nebengeräusche zu hören. Links hinten ist das Atemgeräusch über der Spitze verschärft. Von der Spitze bis zum 7. Brustwirbeldornfortsatz werden vereinzelte trockene knackende Rasselgeräusche gehört, die — fortgeleitet — auch weiter unten noch durchzuhören sind. Im ganzen sind die Rasselgeräusche wiederum sehr viel weniger zahlreich geworden.

Im Röntgenbild vom 23. März 1915 ist das Aussehen des linken Oberlappens oberhalb der Höhe der 2. Rippe noch das frühere; dagegen ist unterhalb dieser Grenze das vorher durch Dissemination kleinster Knötchen verdunkelte Lungenfeld wesentlich heller geworden. Die grösseren Knötchen der rechten Seite sind zum Teil in kleinere aufgelöst und heller, zum Teil dunkler und ebenso gross.

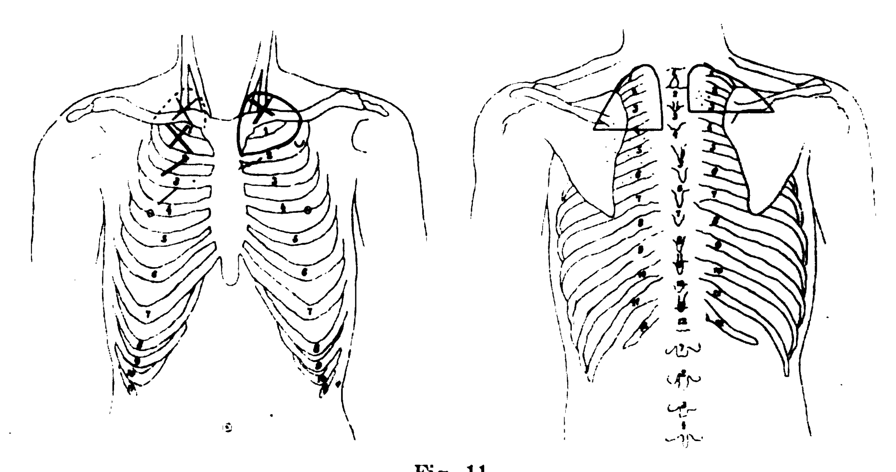


Fig. 11.

Fall IV: Schlussbefund (Ende Juni 1915).

Drei Wochen später, am 15. April 1915, werden vorn rechts über der Spitze und im 3. Interkostalraum spärlich trockene knackende Nebengeräusche gehört, vorn links über der Spitze, im 1. und besonders im 2. Interkostalraum feinblasiges, knisterndes Rasseln während des Inspiriums, im 3. Interkostalraum etwas gröbere und weichere Rasselgeräusche während der gleichen Atmungsphase. Hinten rechts wird im Bereiche von der Spitze bis zum 5. Proc. spin. thor. und vom 9. Proc. spin. an abwärts feinblasiges inspiratorisches Rasseln wahrgenommen. Auf der ganzen linken Seite findet sich etwas trockenes feinblasiges knackendes Rasseln, am reichlichsten über der Spitze bis zum 4. Proc. spin.; von da an nimmt es allmählich nach unten zu ab. Die Abnahme der Zahl der Rasselgeräusche und der Übergang von feuchten zu trockenen hat also noch weitere Fortschritte gemacht.

Ergebnis. Seit Anfang März ist die Temperatur normal.

Das Körpergewicht hat seit der Bestrahlung bis Ende März um zwei Pfund zugenommen, von da bis Mitte April 1915 um

weitere $1^1/_2$ Pfund. Um diese Zeit ist nur morgens noch etwas grün-eitriges Sputum vorhanden. Das Allgemeinbefinden ist ganz wesentlich gebessert.

Ende Juni 1915, wenige Wochen nach Abschluss der Behandlung, ist der Dämpfungsbefund (vgl. Fig. 11) vorn rechts und links der frühere; hinten rechts reicht die Dämpfung weniger weit herunter.

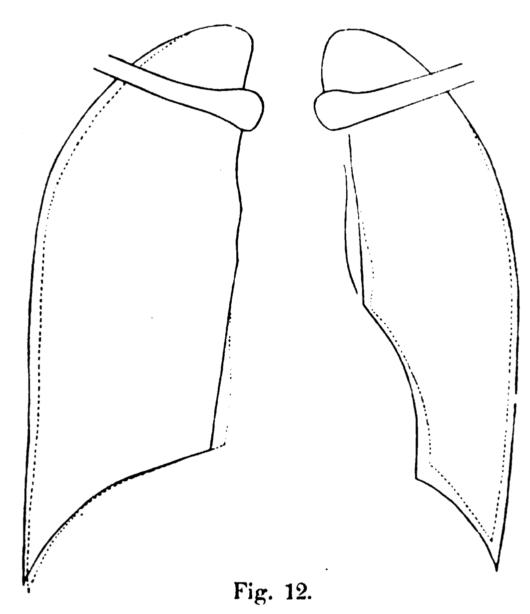


Fig. 12.

Fall IV: Vergleich der Lungenfeldgrössen der Röntgenbilder.
—— Ende Februar 1915.
······ Mitte Mai 1915.

Bei der Auskultation hört man vorn rechts über der Spitze das Atemgeräusch verschärft, im 1. Interkostalraum In- und Exspirium, im 2. nur das erstere, bronchial. Im 3. Interkostalraum ist das Inspirationsgeräusch verschärft. Rasseln findet sich rechts vorn nirgends. Links vorn ist im 2. Interkostalraum nahe dem Brustbein etwas trockenes Knarren, weiter lateral sehr spärlich Knacken zu finden. Hinten rechts ist während des Inspiriums über der Spitze etwas Knistern, links hinten oben im Bereiche der unteren Hälfte des linken Zwischenschulterblattraumes im Inspirium, weniger im Exspirium, feinblasiges feuchtes Rasseln wahrzunehmen.

Es haben also die perkussorischen und auskultatorischen Verhältnisse sich beträchtlich gebessert.

Auch röntgenologisch erscheint die Besserung konstant. Zwei Monate nach der zweiten Aufnahme, Mitte Mai 1915, wird der gleiche gebesserte Befund erhoben. Der untere Abschnitt des linken Lungenfeldes ist aufgehellt geblieben. Ferner tritt nun auch auf der rechten Seite im unteren Drittel des infraklavikularen Lungenfeldes eine Aufhellung zutage. Die darüber gelegenen Schattenbildungen besitzen den alten Umfang.

Werden die Röntgenbilder vom 31. II. 1915 und 17. V. 1915 miteinander verglichen (Fig. 12), so ergibt sich eine Verziehung des Mittelschattens nach links bei Verkleinerung des linken Lungenfeldes, mithin eine deutliche Tendenz zur Schrumpfung auf der linken Seite.

Die Körpertemperatur, die in der ersten Zeit nach der Einleitung der Bestrahlungen abends fast immer bei 38° C (axillar) lag, war bereits nach sechswöchentlicher Bestrahlung Mitte März auf normale Werte heruntergegangen. Sie ist noch Ende Juni normal. Die Atemzahl betrug Anfang Februar regelmässig 18—22, Ende März 20—22. Die Pulszahl, die Anfang Februar zwischen 96 und 120 lag, bleibt bereits Mitte März nur noch zwischen 80 und 84. Der Kranke besitzt vorzügliches Aussehen, sehr gutes Allgemeinbefinden und ist in seinen Leistungen, mit Ausnahme von Dyspnoe bei Anstrengungen, in keiner Weise behindert.

V. Klein- bis mittelgrossknotige disseminierte doppelseitige Lungentuberkulose. Darmtuberkulose.

Die ersten Erscheinungen eines Lungenleidens machten sich dem Kranken erst im 29. Lebensjahre plötzlich mit grosser Schwäche, Fieber, starken Nachtschweissen, gehäuft sich folgenden Hämoptoen, Husten und Auswurf bemerkbar. 3 Wochen nachher war er wieder für 2 Jahre arbeitsfähig, obwohl Husten und Nachtschweisse nicht ganz wieder schwanden. Im 31. Lebensjahr, Ende März 1914, wurden diese Beschwerden wieder grösser; es stellte sich auch wieder Auswurf ein. Am 21. und 22. April 1914 trat wieder mehrmals Hämoptoe mit Entleerung von $^1/_2$ Liter Blut auf. Der Kranke kam am 22. April 1914 in grossem Schwächezustand, mit viel Husten, geballtem eitrig-blutigem Auswurf, mit links hinten lokalisierten Rückenschmerzen und Nachtschweiss in die Klinik.

Befund. Es handelt sich um einen 1,70 m grossen, hageren, sehr schlecht ernährten, leicht erregbaren 31 Jahre alten Kellner mit schwächlichem Körperbau. Haut- und Schleimhäute sind blass. Hämoglobin (Sahli) 70%. Paralytischer Thorax, vorn links und seitlich links abgeflacht mit kleinem epigastrischem Winkel, enger oberer Thoraxapertur und deutlich sichtbaren Rippen. Die rechte Klavikula springt noch mehr als die linke vor. Die rechte Supraklavikulargrube ist ein wenig tiefer als die linke. Ebenso ist rechts

die Mohrenheimsche Grube noch stärker ausgeprägt als links. Die Klavikula und das Akromion stehen rechts tiefer. Der Ansatzwulst der 2. Rippe ist über das Sternum hin fortgesetzt. Die Gelenkigkeit am sternalen Ansatz des 1. Rippenknorpels ist, besonders links, verschlechtert. Beiderseits findet sich gleich starkes, flügelförmiges Abstehen des Schulterblattes. Die rechte Skapula steht der Wirbelsäule näher.

Die Thoraxbewegung ist rechts vorn etwas herabgesetzt; diese Gegend schleppt nach bei der Einatmung. Infolgedessen bewegt sich auch das Akromion rechts weniger als links; es sind aber beiderseits nur geringe Exkursionen vorhanden. Die rechte Brustwarze steht tiefer als die linke. Der Thoraxumfang ist während Ex- und Inspiration rechts wie links fast völlig gleich.

Auf der rechten Seite sind der M. sternocleidomastoideus und scalenus etwas rigider und bei der Betastung resistenter als links. Der M. trapezius scheint links etwas mehr atrophisch als rechts. Beiderseits besteht ein Druckpunkt zwischen der Spina scapulae und der Wirbelsäule. Die rechten vorderen oberen Brustvenen scheinen etwas weiter als die linken; deutliche Grössendifferenz der Temporalvenen ist aber nicht vorhanden. Beiderseits findet sich etwas behinderte Nasenatmung.

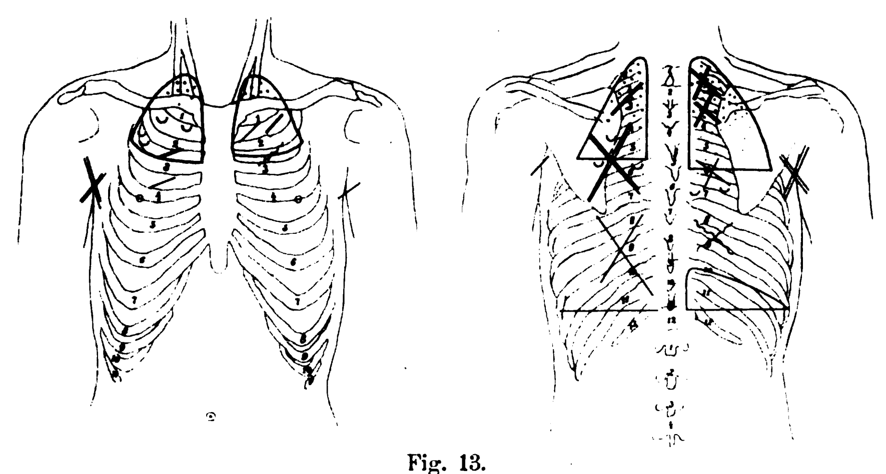


Fig. 13.

Fall V: Aufnahmebefund (Ende April 1914).

Bei der Aufnahme (vgl. Fig. 13) besteht Schalldämpfung vorn oben von der Spitze rechts bis zum oberen Rand der 3. Rippe, links, weniger stark, bis zur Mitte des 2. Interkostalraumes, hinten rechts bis zur Mitte zwischen 4. und 5. Brustwirbeldornfortsatz, links bis zum 4. Proc. spin. herab. Weiter abwärts findet sich rechts hinten unten ein vom 9. Proc. spin. ab steil nach aussen unten abfallendes Dämpfungsfeld. Auch hinten ist rechts intensivere Dämpfung als links vorhanden. Der Stimmfremitus ist ebenfalls rechts viel stärker als links zu fühlen.

Auskultation: Vorn ist rechts über der Spitze während der Inspiration feinblasiges Rasseln zu hören. Das Exspirationsgeräusch ist verlängert. Im 1. Interkostalraum ist das Exspirium ebenfalls verlängert zu hören, ferner sind sehr vereinzelt knackende Nebengeräusche wahrzunehmen. Im

2. rechten Interkostalraum ist das Inspirationsgeräusch bronchial; das Exspirium besitzt normale Qualität, ist aber verlängert. Im peripheren Abschnitt ist inspiratorisch Knacken vorhanden. Im 3. Interkostalraum ist das Inspirium verschärft, das Exspirium verlängert. Katarrh fehlt.

Vorn links ist über der Spitze das Inspirationsgeräusch normal, aber von feinblasigen katarrhalischen Geräuschen durchsetzt, das Exspirium verlängert. Im 1. und 2. linken Interkostalraum ist das Inspirium verschärft, das Exspirium verlängert und im äusseren Abschnitte des 1. Interkostalraumes auch bronchial. Im 3. Zwischenrippenraum ist das Inspirium broncho-vesikulär.

Hinten rechts ist über der Spitze Bronchialatmen mit feinblasigen inspiratorischen Rasselgeräuschen zu hören. Die Rasselgeräusche werden in der Höhe des Schulterblattgrats zahlreicher, von da an aber spärlicher. Im unteren Teil des rechten Interskapularraumes sind nur noch vereinzelt knackende Geräusche vorhanden. Das Atemgeräusch ist auch hier, und in geringem Grade auch noch weiter unterhalb verschärft.

Hinten links besitzt das Inspirium bronchialen Beiklang, während das Exspirium nur verlängert ist. Im linken Zwischenrippenraum sind In- und Exspirium bronchial. Weiter unten ist noch bis zur Höhe des 10. Proc. spin. thor. das Atemgeräusch verschärft. Feinblasige Rasselgeräusche sind in grosser Zahl über der Spitze zu hören. Sie werden im oberen Interskapularraum durch spärliche knackende Geräusche abgelöst. In der rechten Achselhöhle ist das Inspirium und Exspirium fast bronchial, in der linken Achselgrube das Inspirium verschärft zu hören. Katarrh ist hier nicht vorhanden.

Das Röntgenbild zeigt rechts eine kleinknotige, disseminierte, peribronchitische Tuberkulose der ganzen Lunge, hauptsächlich aber der oberen Partien bis etwa zur 3. Rippe vorn, in strangförmigem Zusammenhang mit dem Hilus, und eine diffuse Verdichtung der über der ersten Rippe gelegenen Teile. Die Herdchen haben zumeist Stecknadelkopf- bis Haselnussgrösse. Ferner Bronchialdrüsenschatten, Zwerchfellhochstand und auf der Kuppe des rechten Zwerchfells etwas unregelmässige, verwaschene Konturierung (Adhäsionen?). Auch vom rechten Hilus aus ziehen gerade nach abwärts zwei Schattenzüge, die peripher von ganz vereinzelten Knötchen begleitet sind.

Links besteht eine diffuse stärkere Verdichtung der über der 1. Rippe gelegenen Lungenspitzenteile mit mittelgrossknotigen Ausläufern der homogenherdigen Verdichtung bis zur 2. und, in noch geringerem Grade, bis zur 3. Rippe. Zusammenhang der tuberkulösen Schattenbildungen mit dem Hilus macht sich links hauptsächlich an der Linksverlagerung des Mittelschattens bemerkbar. Schrumpfung.

Das Herz ist relativ klein. Die Herztöne sind sehr leise. Die Pulszahl entspricht der Temperatur. Der Blutdruck beträgt 98 mm Hg (Riva-Rocci). Das Abdomen weist im Epigastrium Tympanie und ferner überall Bauchdeckenspannung auf. Isolierte Druckempfindlichkeit ist nicht vorhanden. Es sind ferner sehr lebhafte Reflexe, Hauthyperästhesien und positives Fazialisphänomen vorhanden. Die Pirquetsche Probe fällt positiv aus.

Der Kranke verlässt, schon der Neigung zu Hämoptoe halber, in der ersten Zeit nach der Aufnahme das Bett nicht. Die Körpertemperatur nimmt in den Tagen nach einer Hämoptoe (27. IV. 1914, 6. V., 16. V.) subfebrile Werte an, und ist auch an den Tagen der ersten Bestrahlungen, denen eine Hämoptoe voraufging, abends maximal -- 38,4° C erhöht, während sie vorher eine Woche hindurch normal war. Die Sputumtagesmenge beträgt 30 ccm zur Zeit des



Beginns der Bestrahlungen. Es wird von Anfang an geballt-eitriger, sehr grosse Mengen Tuberkelbazillen enthaltender Auswurf entleert.

Bestrahlung. Der Kranke wurde an 102 Tagen (vom 19. V. bis 28. VIII. 1914) 92 mal bestrahlt mit einer mittleren Bestrahlungszeit von 27 Minuten. Am häufigsten wurde mit Bogenlicht bestrahlt, 25 mal, in der Zeit vom 16. IV. bis 19. VII. einschliesslich, mit Neonlicht. Die Bestrahlungszeit war für beide Lichtarten dieselbe. Es wurde nur der Thorax belichtet.

Weiterverlauf. Nach 3 wöchiger Bestrahlung (12. VI. 1914) gilt noch der oben genannte Dämpfungsbefund, dagegen sind die katarrhalischen Erscheinungen stark verringert. Vorn rechts ist im 1. Interkostalraum nur noch vereinzeltes Knacken zu hören; dagegen sind im 2. Interkostalraum noch einige feuchte Rasselgeräusche zu finden. Vorn links besteht kein Katarrh mehr. Hinten rechts sind über der Spitze während des Inspiriums knackende Nebengeräusche vorhanden, und zwar medial mehr als lateral. Die Rasselgeräusche sind in der Höhe der Spina zahlreicher, machen aber dicht unterhalb der Spina wieder vereinzelten knackenden Geräuschen Platz. Hinten und über den Achselhöhlen ist kein Katarrh vorhanden.

Für den 72. Bestrahlungstag (31. VII. 1914) gilt folgender physikalischer Befund (vgl. Fig. 14):

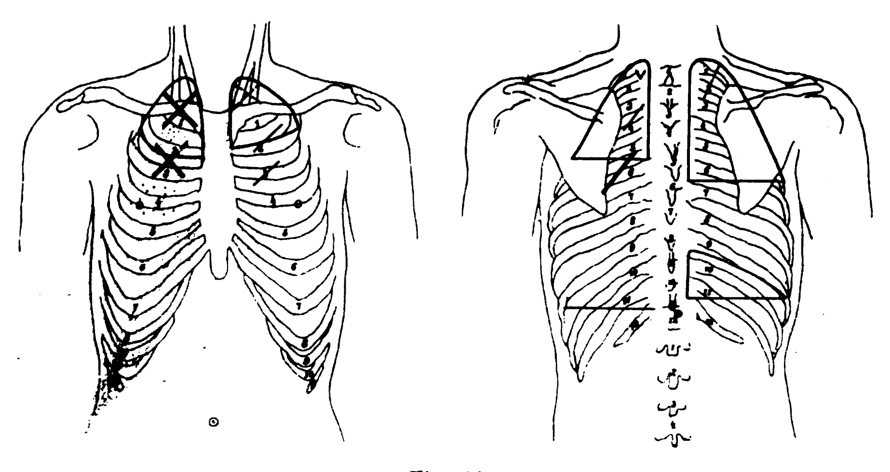


Fig. 14.

Fall V: Befund am 72. Bestrahlungstag (31. Juli 1914).

Rechts besteht intensive Dämpfung über der Spitze bis herunter zum unteren Rand der 2. Rippe; im 2. Interkostalraum ist weniger intensive Dämpfung vorhanden.

Links ist die Dämpfung etwas weniger stark als rechts; sie reicht über den Oberlappen herauf bis zum unteren Rand der 2. Rippe. Die Lungenspitze steht rechts 2 cm, links $1^1/_2$ cm über dem Schlüsselbein.

Hinten findet sich rechts Dämpfung über dem Oberlappen bis zum 5. Proc. spin. thor., ferner rechts hinten unten vom 8. Proc. spin. bis zum 10.—11. Proc. spin., links Dämpfung über der Spitze bis zum 4. Proc. spin. thor. herab. Die untere Lungengrenze steht in der Höhe des 11. Proc. spin. thor. Der Fremitus ist rechts viel stärker als links.

Auskultatorisch: Vorn rechts hört man über dem Oberlappen bis zum unteren Rand der 3. Rippe bronchiales In- und Exspirium. Im 1. Interkostalraum ist etwas Krepitieren vorhanden, im 2. Interkostalraum fehlt dies. Im 3. und 4. Interkostalraum hat sich der bronchiale Charakter des Atemgeräusches verloren, dagegen ist noch seltenes Krepitieren während der Einatmung zu finden.

Links ist über der Spitze das Atemgeräusch abgeschwächt, im 1.—3. Interkostalraum einschliesslich verschärft, das Exspirium verlängert.

Hinten rechts findet sich über der Spitze bis zum Schulterblattgrat abgeschwächtes Atemgeräusch und verlängertes Exspirium, unterhalb des Schulterblattgrats im oberen Teil des Zwischenschulterblattraumes verlängertes Ausatmungsgeräusch. Links über der Spitze hört man spärlich trockenes Rasseln. In der oberen Hälfte des linken Interskapularraumes ist verschärftes In- und verlängertes Exspirium, in seinem unteren Teil bronchiales Inspirium wahrzunehmen.

Die katarrhalischen Geräusche sind also fast vollständig verschwunden. Ende September ist nichts mehr von Katarrh zu finden. Blut tritt, mit Ausnahme einer geringen Spur am 58. Bestrahlungstag, nicht mehr im Sputum auf. Die Auswurfs-Tagesmenge bleibt in der ersten Zeit während der Bestrahlungen auf annähernd gleicher Höhe, nach 2 Monate währender Bestrahlung geht sie auf ca. 10 ccm pro Tag herunter, bzw. es wurde an manchen Tagen überhaupt nichts mehr ausgeworfen. Immerhin enthielt der Auswurf auch da noch ausserordentlich zahlreiche Mengen Tuberkelbazillen.

Das Röntgenbild zeigt am 28. VII. 1914, am 69. Bestrahlungstage, folgenden Befund: Rechts: Aufhellung der Spitzenverdichtung. Mehr strangförmige Anordnung der unteren Schattenformationen. Die Herdschatten erscheinen distinkter. Die strangförmigen Schattenzüge stehen in deutlichem Zusammenhang mit dem rechten Zwerchfell. Links: Stärkere Verdichtung der Spitzenpartie. Die untere Grenze des intensiven apikalen Schattenherdes reicht peripher etwas weniger weit nach unten.

Das Ergebnis ist also zunächst, an Hand der Röntgenaufnahmen abgelesen, folgendes: Die Schatten sind rechts wie links etwas dichter und distinkter geworden. Rückgang der Erscheinungen rechts an der Spitze und im 1. Interkostalraum, stärkere Verdichtung im 3. und vielleicht 4. rechten Interkostalraum; mehr Verdichtung ferner in den linken Mittelpartien, etwas Aufhellung in den linken unteren Abschnitten. Keine nennenswerte Grössenänderung der Lungenfelder durch eventuelle Schrumpfungsprozesse.

Die Atemzahl hatte bei Beginn der Bestrahlungen 20—24 Respirationen pro Minute betragen. Sie ging zeitweise auf niedrigere Werte herunter, später aber wieder hinauf bis auf 28, selten bis 32 Atemzüge. Die Pulszahl hatte in den fünf letzten Tagen vor dem Beginn der Bestrahlungen im Mittel 87 betragen, am 100. Tage nach Einleitung der Bestrahlungen beträgt sie 115 im Durchschnitt von fünf Tagen. Der Puls besitzt noch immer eine grosse Schwankungsbreite, von 78—128. Der Blutdruck ist noch weiter ge-

sunken, von 98 auf 85 mm Hg. Der Hämoglobingehalt ist nicht nennenswert gestiegen (von 70 auf 74%).

Nach und nach treten zu den oben erwähnten noch andere Zeichen einer Darmtuberkulose hinzu: Leibschmerzen und Neigung zu Durchfällen. Obwohl der Kranke sich nicht schont und leichtsinnig ist, bessert sich das Allgemeinbefinden doch, so dass der Kranke, der anfangs sich mühsam aufrecht hielt, täglich für mehrere Stunden auszugehen vermag. Das Körpergewicht, das in der Zeit von Beginn der Erkrankung bis zur Aufnahme in die Klinik um 10 kg abgenommen hatte, hält sich später während der Behandlung auf gleicher Höhe (50 kg), obwohl die Nahrungsaufnahme durch ständige Appetitlosigkeit grosse Schwierigkeiten bietet. Der Kranke wird am 23. September in entschieden gebessertem Allgemeinzustand aus der Behandlung entlassen, da er wieder seinen Beruf auszuüben wünscht, für den er sich genügend gekräftigt zu fühlen glaubt. Er entzieht sich damit der Beobachtung. Er stirbt im Januar 1915 an manifester Darmtuberkulose.

VI. Ausgedehnte grossknotige linksseitige, geringere klein- bis mittelgrossknotige rechtsseitige Lungentuberkulose. Kehlkopftuberkulose. Mittelohrtuberkulose.

Vorgeschichte. 1911 wurde bei dem 23 Jahre alten Heizer, der sehr viel Staub einatmete, im Alter von 20 Jahren bei Gelegenheit der Operation eines periproktitischen Abszesses Lungentuberkulose festgestellt. Der Kranke wurde zu der Zeit bereits von Nachtschweiss, Husten und Auswurf belästigt. Nach 1/2 Jahre wurde er gebessert aus dem Krankenhaus entlassen und ging nun seinem Beruf wieder nach. Januar 1913 wurde während einer Unfallbehandlung wiederum eine 5 Monate währende Heilbehandlung eingeleitet. Nachtschweisse waren damals nicht vorhanden. Mitte April 1914 stellten sich starker Eiterausfluss aus dem linken Ohr und Schwerhörigkeit ein. Anfang März 1914 wurden Husten und Auswurf stärker; es traten öfters Schüttelfrost und Nachtschweisse auf. Die Kräfte verfielen seit etwa 1/2 Jahre schnell.

Bei der Aufnahme (1. Juli 1914) fühlt sich der Kranke schwer krank, immer müde und matt und wird jede Nacht vor 12 Uhr von Nachtschweiss geplagt. Brustschmerzen werden rechts vorn unten lokalisiert. Er muss viel husten. Bluthusten besteht nicht. Neigung zu Nasenbluten ist vorhanden. Bei Anstrengung besteht Kurzatmigkeit, und es tritt leicht Herzklopfen auf. Aus dem linken Ohr fliesst dauernd übelriechender Eiter aus. Zeitweise bestehen bei belegter Stimme Schluckschmerzen. Der Husten ist häufig, schmerzhaft und immer mit Auswurf verbunden; manchmal führt er zu Erbrechen. Er besteht sowohl tagsüber wie nachts, am meisten morgens gegen 5 Uhr. Der Auswurf wird im allgemeinen leicht herausbefördert; nur selten ist anstrengender Husten dazu notwendig.

Befund. Der Kranke ist ein 1,66 m grosser, nur 48 kg schwerer, sehr magerer Mensch mit schlaffer, langsamer Körperbewegung und in sehr schlechtem Ernährungszustand. Die Wangen sind eingesunken und weisen hektische Röte



auf. Die Extremitäten sind kühl; die Haut ist blass, atrophisch und fettig. Hämoglobin (Sahli) 68%. Das Fazialisphänomen ist positiv. Es besteht Lidflattern. Der 2. Pulmonalton ist verstärkt. Die Thoraxform ist infantil, paralytisch, der Brustkorb vorn oben flach, unten relativ breit gespannt. Die obere Thoraxapertur ist eng. Die Schlüsselbeine springen stark vor. Beiderseits, besonders rechts, ist eine deutliche Mohrenheimsche Grube vorhanden. Die Supraklavikulargrube ist rechts noch tiefer als links. Thoraxeinsenkung besteht links vorn im 1. und 2. Interkostalraum neben dem Brustbein. Rechts vorn am Halse und über den beiden obersten rechten Interkostalräumen sind die Hautvenen allein deutlich zu sehen. Beim Valsalvaversuch tritt stärkere Venenschwellung auf. Am Sternalansatz des ersten Rippenknorpels ist ziemlich gute Gelenkigkeit vorhanden. Die Klavikula und das Akromion stehen rechts etwas tiefer als links, dagegen ist die respiratorische Exkursion des Akromion links beeinträchtigt, wie überhaupt die ganze linke Seite bei der Atmung deutlich nachschleppt. Im 1. und 2. Interkostalraum ist sogar die Atmung aufgehoben. Die Schulterblätter stehen beiderseits stark ab. Die Brustwarze befindet sich links tiefer als rechts. Rechtsseitiger und linksseitiger Thoraxumfang stehen in Mammillarhöhe in normalem Verhältnis zueinander. Von den Thoraxmuskeln sind die meisten (Scalenus, Pectoralis, Trapezius, Levator scap., Rhomboideus) links rigider und bei der Palpation resistenter als rechts. Fieber bis 38,2° C. Die Atemzahl beträgt 26—30.

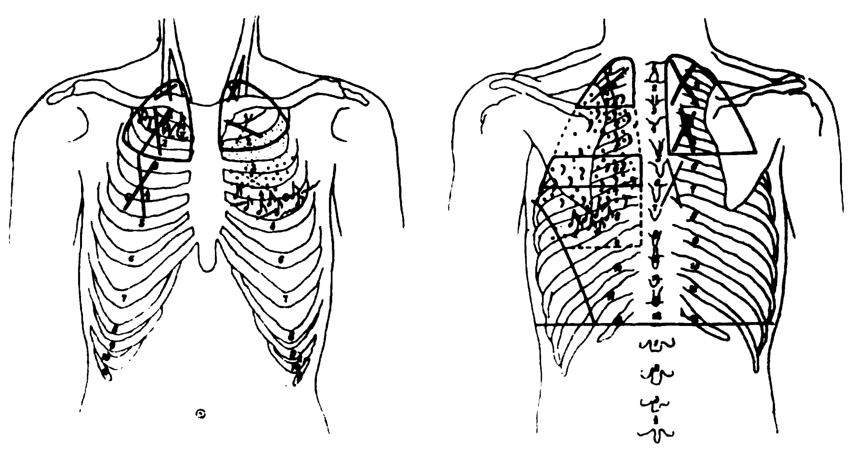


Fig. 15.

Fall VI: Aufnahmebefund (1. Juli 1914).

Physikalischer Befund (vgl. Fig. 15): Bei der Aufnahme reichen beide Lungenspitzen gleich hoch hinauf. Schalldämpfung besteht über beiden Oberlappen, vorn rechts bis hinab zum oberen Rand der 3. Rippe, links bis zum unteren Rand der 2. Rippe. Hinten ist rechts von der Spitze bis zum 4. Proc. spin. thor. der Perkussionsschall stark gedämpft, links von der Spitze bis zum 2. Proc. spin. thor., dann ferner vom 4. bis zum 6. Proc. spin. thor.; eine geringere Schalldämpfung reicht weiter abwärts bis zum 8. Dornfortsatz. In der linken Seite besteht ebenfalls deutliche keilförmige Dämpfung. Vorn ist im 1. rechten Interkostalraum Tympanie mit Wintrichschem und Ger-

hardtschem Schallwechsel und klingenden Rasselgeräuschen zu finden. Der Stimmfremitus ist links hinten stärker als rechts hinten. Vorn rechts ist über der Spitze bis herunter fast bis zur 5. Rippe Bronchialatmen zu hören. Links ist es über der Spitze ebenso. Im 1. linken Interkostalraum ist das Inspirium abgeschwächt, das Exspirium bronchial und verlängert. Über der 2. Rippe und im 2. Interkostalraum ist während des Inspiriums reichlich Knisterrasseln zu hören; das Exspirium ist verlängert. Im 3. linken Interkostalraum ist das Atemgeräusch kaum zu hören; es wird von reichlichen in- und exspiratorischen Rasselgeräuschen überdeckt. Im 4. Interkostalraum hört man Reibegeräusche und klingendes Rasseln. Hinten rechts ist über der Spitze das Atemgeräusch bronchial. Katarrhalische Nebengeräusche fehlen. Weiter unten tritt Bronchialatmen auf, das nach unten zu allmählich in verschärftes Atmen übergeht. Hinten links ist über der Spitze das Inspirium holperig; In- und Exspirium sind verschärft. Im oberen Teil des linken Interskapularraumes ist während des Inspiriums reichlich klein- und mittelgrossblasiges Rasseln zu finden; das Exspirium ist verlängert. In den zwei unteren Dritteln des linken Zwischenschulterblattraumes hört man Bronchialatmen und reichlich klingendes, feinblasiges Rasseln.

Der Auswurf ist rein eitrig, grau-grünlich gefärbt und besteht sowohl aus dicken münzenförmigen Ballen — zur Hauptsache —, wie käsigen kleinen Bröckeln. Er enthält sehr viele Tuberkelbazillen. Die Auswurfmenge beträgt in den ersten Tagen des Aufenthalts in der Klinik 150—250 ccm täglich. Mitunter enthält der Auswurf etwas Blut. Die Pirquetsche Hautprobe ist fast negativ. Der Harn ist hochgestellt und weist positive Urobilin- und Diazoreaktion auf.

Die Pulsation des Herzens ist im 2.—4. Interkostalraum am linken Sternalrand deutlich sichtbar. Die Herztöne sind kurz und sehr laut. Der Puls weist niedere Spannung auf, aber sonst bietet die Untersuchung nichts Besonderes dar. Zeichen einer Darmtuberkulose fehlen.

Kehlkopf: Am linken Aryknorpel und am medialen Teil der linken aryepiglottischen Falte ist perichondritische Schwellung vorhanden, ferner besteht Injektion im hinteren Drittel der linken Stimmlippe.

Ohr: Tuberkulöse Karies des Warzenfortsatzes mit heftigem Druckschmerz am linken Proc. und Planum mastoideum mit Zerstörung des Trommelfells und profuser Eitersekretion (Priv.-Doz. Dr. Blau).

Der Kranke wird vom 30. Juli 1914 an bis zum 15. August 1914, also an nur 17 Tagen, mit einer mittleren Sitzungsdauer von 32 Minuten mit Bogenlampenlicht an Brust und Rücken bestrahlt. Er muss leider bald entlassen werden, weil eine operative Behandlung der eitrigen Einschmelzung des Warzenfortsatzes notwendig wird. (Kehlkopf und Ohr wurden nicht bestrahlt.)

Beim Beginn der Bestrahlungen, am 30. Juli 1914, nach einmonatiger Beobachtungszeit ist folgender physikalischer Befund (Fig. 16) vorhanden:

Perkussorisch: Vorn rechts besteht wenig intensive Dämpfung von der Lungenspitze bis zum unteren Rand der 3. Rippe; links reicht die Dämpfung, die viel intensiver ist, ebenso weit herunter. Es findet sich ferner vom oberen Rand der 5. Rippe an bis unten wieder Schalldämpfung. Oben reicht die rechte Spitze $2^1/_2$ cm weit über die Klavikula hinaus, die linke 2 cm weit. Hinten rechts reicht die Spitzendämpfung von der Höhe der Vertebra prominens bis zum 3. Proc. spin. thor., eine untere, schwächere, vom 6. Proc. spin. bis



zur unteren Lungengrenze, die sich, wenig verschieblich, gegenüber dem 11. Proc. spin. thor. befindet. Links besteht Dämpfung von der Höhe des vorspringendsten Halswirbeldorns bis zum 8. Proc. spin. thor.

Auskultatorisch: Vorn rechts über der Lungenspitze ist das Atemgeräusch bronchial. Im 1. Interkostalraum ist das Bronchialatmen weniger scharf; ab und zu ist ein Knacks während des Inspiriums zu hören. Im 2. Interkostalraum ist das Inspirationsgeräusch scharf bronchial, das Exspirium abgeschwächt. Im 3. und 4. Interkostalraum ist dasselbe, aber weniger ausgeprägt, vorhanden. Links findet sich über dem Oberlappen bis zum unteren Rande der 3. Rippe Bronchialatmen. Ebenda wird während des Inspiriums hohes, im 3. Interkostalraum dicht am Sternum auch feinblasiges, konsonierendes Rasseln wahrgenommen. Im 4. Interkostalraum ist das Atemgeräusch abgeschwächt. Der 5. Interkostalraum weist feinblasiges Rasseln auf.

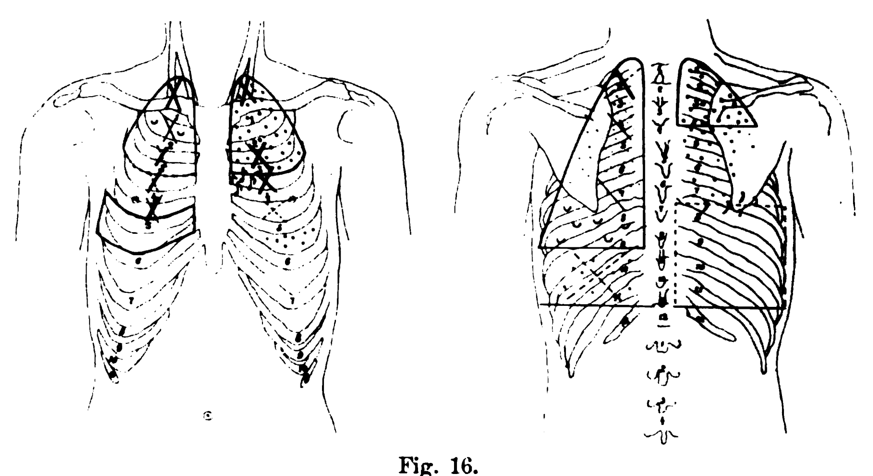


Fig. 16.

Fall VI: Befund am Anfang der Bestrahlung (Ende Juli 1914).

Hinten rechts ist über dem Oberlappen von der Spitze bis zur Höhe des 8. Proc. spin. thor. das Exspirationsgeräusch verlängert. Oben ist bis zum Schulterblattgrat sehr spärliches feinblasiges exspiratorisches Rasseln zu hören, in Spinahöhe in- und exspiratorisches ebensolches Rasseln, im unteren Teile des rechten Zwischenschulterblattraumes dasselbe, aber nur während der Exspiration. In der Höhe des unteren Schulterblattwinkels sind nur noch sehr wenige exspiratorische mittelgrossblasige, feuchte Rasselgeräusche wahrzunehmen.

Links über der Spitze ist das Inspirationsgeräusch abgeschwächt, das Exspirationsgeräusch bronchial und verlängert. Im Interskapularraum ist das Exspirium ebenfalls verschärft und verlängert. Es wird dort hohes Krepitieren während der In- und Exspiration gehört. Vom unteren Schulterblattwinkel bis zur Höhe des 8. Proc. spin. thor. besteht gröberes inspiratorisches Knacken. Weiter abwärts ist das Atemgeräusch leise und mit wenigen feinblasigen Rasselgeräuschen untermischt.

Im Röntgenbild ist die ganze linke Seite dunkel, mit nur mässig starker Aufhellung im 1. und 4. vorderen linken Interkostalraum. Die inten-

siven Schattenbildungen sind noch eben als grossfleckige, an den linken Hilus sich anschliessende Gruppierungen isolierbar. Auf der rechten Seite reicht eine aus disseminierten kleinknotigen Schattenflecken sich aufbauende Oberlappenverdunkelung von der Spitze bis etwa zum 3. vorderen Interkostalraum, wo sie in ganz unregelmässiger Begrenzung sich gegen die helle untere Lungenfeldhälfte absetzt.

Nach dem physikalischen Befund erscheint der Prozess bis zur Einleitung der Bestrahlung beiderseits verschlimmert durch das Auftreten reichlicher Rasselgeräusche, die entweder neu aufgetreten sind oder weiter nach oben und unten reichen. Die Auswurfmenge geht in den ersten Tagen nach der Aufnahme einige Male bis 250 ccm Tagesmenge hinauf, allmählich sinkt sie soweit, dass maximal nur noch 150 ccm, im Minimum jedoch, wie vorher, noch 100 ccm gefunden werden. Die Körpertemperatur beträgt in den ersten Tagen 37,8—38,2° C. Sie liegt auch am Ende der einen Monat währenden Beobachtungsperiode noch ebenso hoch, ebenso bewegt sich noch die Pulsfrequenz in der Regel zwischen 90 und 102 Pulsen pro Minute. Die Atemzahl beträgt noch meist ca. 20 Respirationen pro Minute, steigt aber auch noch bei Einleitung der Bestrahlungsbehandlung mitunter bis auf 30. Jede Nacht wird der Kranke noch durch Schwitzen belästigt. Die Nahrungsaufnahme ist noch sehr schlecht, trotzdem der vorher auf der Wanderschaft unter den ungünstigsten diätetischen Verhältnissen gewesene Kranke jetzt rationeller ernährt wird. Der Magenchemismus ist noch nicht reguliert (freie Salzsäure 9, Gesamtsäure 23). Das Körpergewicht nimmt immer mehr ab, von 49 kg auf 47 kg.

Ergebnis. An den vier ersten Bestrahlungstagen lag die Temperatur morgens zwischen 37,3—37,7 (Mittel 37,5° C), abends zwischen 37,6 und 38,2 (Mittel 37,9° C). Am 6. August, also am achten Bestrahlungstag, geht die Morgentemperatur zum erstenmal auf einen normalen Wert herunter. In der Zeit vom 12.—15. August bewegt sich die morgendliche Rektaltemperatur zwischen 37,0 und 37,4 (Mittel 37,2° C), die abendliche zwischen 37,6 und 37,9 (Mittel 37,7° C). Die Pulszahl liegt meist bei 96 Pulsen (— 112 max.), die Atemzahl bei 24 Respirationen (— 28 im Max.). Die Pulszahl betrug an den ersten Bestrahlungstagen meist 96 Pulse pro Minute, ging aber im Maximum höher hinauf (— 120 Pulse). In dieser Hinsicht ist also bei der Entlassung des Kranken eher eine Neigung zur Besserung als zur Verschlechterung zu finden, trotzdem eine nur ganz kurze und deshalb unzureichende Behandlung statthatte.

Die Auswurftagesmenge hatte in den ersten acht Tagen nach der Aufnahme 100—250, im Mittel 194 ccm betragen, an den letzten Tagen vor Einleitung der Bestrahlung 100—150, im Mittel 124 ccm, bei den letzten acht Messungen vor der Entlassung 80—130 (Mittel 107 ccm). Der Auswurf hatte also schon vor Aufnahme der Bestrahlungen sich merklich verringert. Tuberkelbazillen wurden natürlich auch bei der Entlassung noch im Sputum gefunden. Zum Erbrechen führte der Husten nicht mehr.



VII. Disseminierte kleinknotige kavernöse Lungentuberkulose im rechten Ober- und Mittellappen mit homogenherdiger beiderseitiger Spitzentuberkulose.

Vorgeschichte. Die Tuberkulose machte sich bei dem Kranken, einem Knecht, angeblich erst im Alter von 42 Jahren, im Januar 1914, mit Bluthusten, Nachtschweissen, starker Abmagerung, Husten und Auswurf bemerkbar. Seit ungefähr 10 Jahren soll allerdings schon bei leichter Anstrengung Kurzatmigkeit bestanden haben.

Bei der Aufnahme (20. Mai 1914) sind starke Nachtschweisse vorhanden. Auch den Tag über schwitzt der Kranke leicht. Schmerzen werden rechts vorn hin auf eine Stelle im 3. Interkostalraum in der rechten Mammillarlinie lokalisiert. Sie strahlen nach der rechten Schulter hin aus. Beim Liegen auf der rechten Seite treten besonders leicht Schmerzen und Husten auf. Die Expektoration ist den Tag über gleichmässig verteilt.

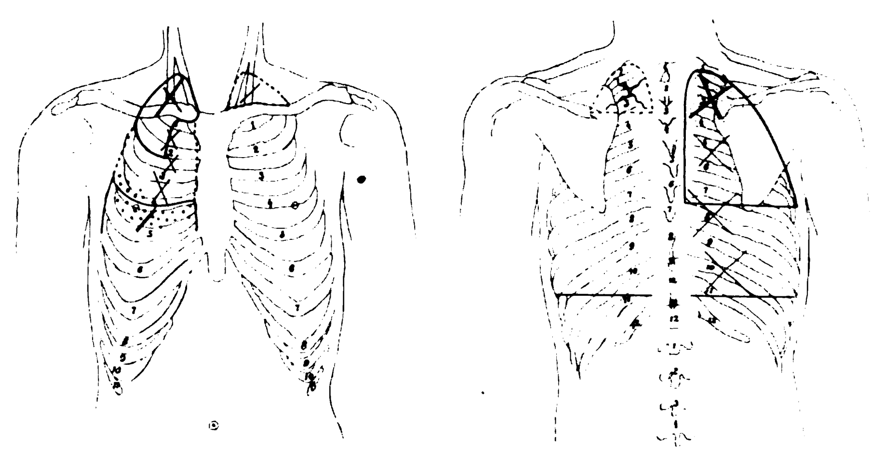


Fig. 17.

Fall VII: Aufnahmebefund (20. Mai 1914).

Befund. Der Kranke ist ein mittelkräftiger Mensch mit ziemlich schlaffer Haltung, langsamen Körperbewegungen und noch leidlichem Ernährungszustand. Die Mandibulargegend ist etwas eingesunken. Auf der Stirn ist Chloasma phthisicorum sichtbar. Der Brustkorb ist normal gebaut, die Supraklavikular- und die Mohrenheimsche Grube sind rechtsseitig vertieft. Am Ansatz des 1. Rippenknorpels besteht ziemlich gute Beweglichkeit. Man hört etwas Knacken dabei. Die rechte Klavikula springt vor, der Brustkorb ist im 2. rechten Intercostalraum dicht neben dem Sternum etwas eingesunken. Die Palpation des 1. Interkostalraumes ist dicht neben dem Sternum schmerzhaft. Die Venen in der Gegend des Manubrium sterni sind stärker als normal gefüllt. Die rechte Schulter steht etwas tiefer als die linke; die Brustwarzen stehen gleich hoch. Bei der Atmung schleppt die rechte Seite etwas nach. Die Differenz im Brustkorbumfang zwischen der rechten und linken Seite in Mammillarhöhe ist normal. Es ist „runder Rücken" vorhanden. Muskelrigidität besteht in ge-

ringem Grade am rechten M. sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenus und an den oberen Interkostales. Links ist Achseldrüsenschwellung vorhanden. Die Nasenatmung ist links behindert.

Die rechte Lungenspitze (s. Fig. 17) steht tiefer als die linke. Vorn rechts ist eine starke Schalldämpfung über dem Oberlappen bis zur 2. Rippe, ferner im 4. Interkostalraum vorhanden. Dazwischen und auch im medialen Abschnitt des 1. rechten Interkostalraumes ist die Dämpfung weniger intensiv. Vorn links ist der Schall über der Spitze in geringem Grade abgeschwächt.

Hinten ist rechts starke Dämpfung bis zum 6. Brustwirbeldornfortsatz, schwache bis unten hin vorhanden. Hinten links reicht die Spitzendämpfung bis zum 2.—3. Proc. spin. thor.

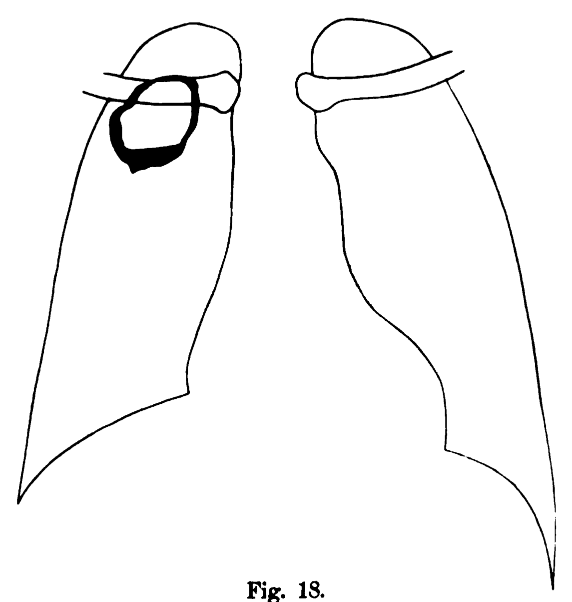


Fig. 18.

Kaverne bei Fall VII.

Auskultatorisch findet sich vorn rechts über dem Schlüsselbein bronchiales Inspirium und verlängertes Exspirium, weiter abwärts verschärftes Inspirium und verlängertes Exspirium. Im 4. Interkostalraum ist das Atemgeräusch wieder fast bronchial. Hier sind Rasselgeräusche vorhanden. Vorn links ist über der Klavikula das Inspirium verschärft. Hinten rechts ist das Atemgeräusch bis zum 3. Proc. spin. thor. bronchial, weiter abwärts verschärft. Über dem oberen Abschnitt sind vereinzelt knisternde Rasselgeräusche zu finden. Hinten links ist bis zum 3. Brustwirbeldornfortsatz das Atemgeräusch broncho-vesikulär.

Im Röntgenbild ist die ganze rechte Seite bis zur Höhe der 6. vorderen Rippe in Form disseminierter kleiner Knötchen beschattet. Nur an wenigen Stellen, ganz unten und in der Spitze, ist eine Konglomeration zu grösseren rundlichen, bzw. homogenen Herden vorhanden. In der Höhe der 1.—2. vorderen rechten Rippe ist eine etwas gefüllte Kaverne sichtbar (Fig. 18).

Das rechtsseitige Lungenfeld ist etwas grösser als das linke. Die Zwischenrippenräume sind rechts kleiner als links. Herzverziehung ist nicht zu beobachten. Links findet sich eine Spitzenverdunkelung geringen Grades. Der Kranke weist bei der Aufnahme Temperaturen bis 39,1° C auf. In der Folge klingt das Fieber bald bei Bettruhe auf leicht febrile Werte ab, exazerbiert aber dann wieder zeitweise (— 39,3).

Am Ende der 40 tägigen Beobachtungszeit ist eine merkliche Besserung nicht zu finden. Husten und Nachtschweisse erweisen sich einer Behandlung mit Acid. camphor., Atrinal, Phenoval unzugänglich, werden im Gegenteil noch lästiger. Es treten ferner starke Leibschmerzen mit Durchfällen auf.

Bestrahlung. Der Kranke wird vom 27. VI. 1914 mit Bogenlampenlicht, vom 30. VI. bis 19. VII. mit Neonlicht, von da an wieder mit der Bogenlampe auf Brust, Rücken und Seite bestrahlt. In der Zeit bis zum 18. November 1914 wird 135 mal mit einer mittleren Dauer von 36 Minuten belichtet.

Ergebnis. Vom 15. Bestrahlungstage an vermag der Kranke wieder auszugehen. Vom 26. Tage an ist die Temperatur fast immer

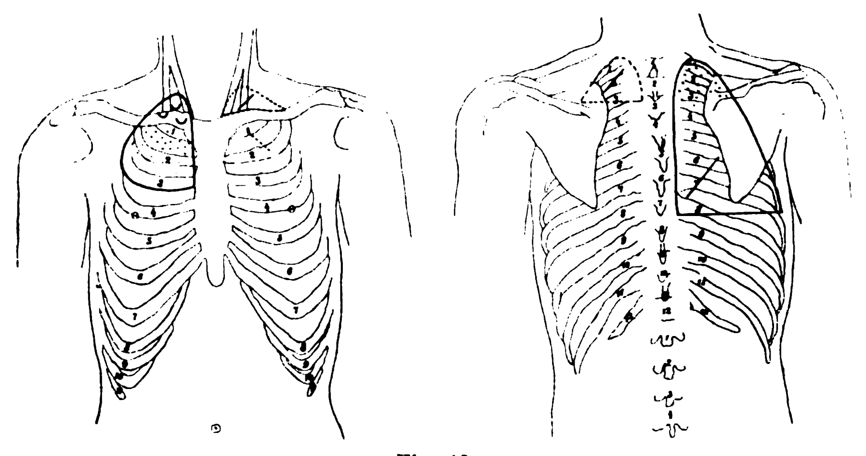


Fig. 19.

Fall VII: Befund Ende Juli 1914.

normal, vom 44. Bestrahlungstage an tritt jedoch wieder regelmässig abendlicher Temperaturanstieg (37,4—37,9) auf, und fast ebenso hohe Temperaturen sind am Ende des klinischen Aufenthalts noch vorhanden. Aspirin und Phenazetin zu 3,0—4,0 g pro Tag beeinflussen in dieser Zeit nach den Tabellen die Temperatur in keiner Weise, Pulszahl und Respirationsfrequenz sind dauernd hoch.

Ende Juli wird von mir folgender physikalischer Befund (Fig. 19) erhoben: Vorn rechts reicht die Oberlappendämpfung bis zum unteren Rande der 3. Rippe. Links ist über der Spitze noch Schalldämpfung vorhanden. Hinten rechts erstreckt sich die Dämpfung von der Vertebra prominens bis zum 7. Proc. spin. thor., links bis zum 2. Proc. spin. thor. Der Fremitus ist hinten rechts sehr viel stärker als links.

Auskultatorisch findet sich folgendes: Vorn rechts ist das Exspirationsgeräusch über der Spitze verlängert. Das Atemgeräusch ist nicht bronchial. Man hört vereinzelte, ziemlich grobe inspiratorische knackende Geräusche. Im 1. Interkostalraum sind reichlicher feinblasige feuchte inspiratorische Rasselgeräusche vorhanden. Im 2. Interkostalraum sind die Rasselgeräusche noch schwach durchzuhören. Vorn links ist über der Lungenspitze verschärftes Inspirium und verlängertes Exspirium zu hören. Im 1. Interkostalraum ist das Exspirium unhörbar. Hinten rechts sind über der Spitze bis zur Spina scapulae ziemlich zahlreiche Rasselgeräusche während des Inspiriums nachweisbar. Im unteren Teil des rechten Interskapularraumes ist das In-

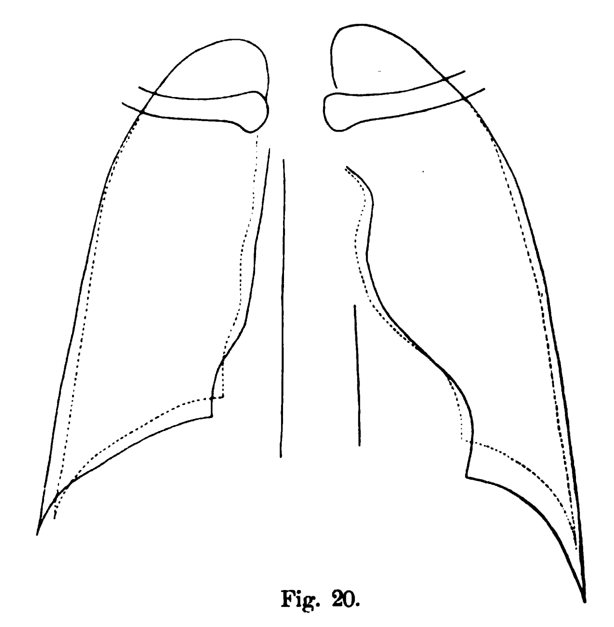


Fig. 20.

Fall VII: Vergleich der Lungenfeldgrössen der Röntgenaufnahmen.

—— Anfangsbefund (20. Mai 1914).

- - - - Endbefund (22. Okt. 1914).

spirium verschärft, das Exspirium normal. Hinten links ist über der Lungenspitze nur etwas verschärftes Inspirium zu finden.

Eine wesentliche Besserung des auskultatorischen Befundes ist also nicht zu verzeichnen.

Im Röntgenbild vom 22. Juli und 22. Oktober 1914 ist die rechte Spitze und — weniger — die linke Spitze noch in Form einer homogenen Schattenbildung stark verdunkelt, die unteren Partien sind wohl etwas mehr aufgehellt als anfangs, aber noch in gleicher Ausdehnung und Form verdichtet, mit Ausnahme eines im untersten Abschnitt des rechten Lungenfeldes medial gelegenen grossknotigen Schattenherdes. Immerhin ist eine Tendenz zur

Schrumpfung der rechten Lunge nachweisbar; denn werden die erste und letzte Platte so übereinander gelegt, dass die Schlüsselbeine und die Wirbelsäule sich jeweils decken, so wird eine Verziehung des oberen Teiles des Mittelschattens nach rechts gefunden (Fig. 20).

Das Körpergewicht hatte bei der Aufnahme des Kranken 59 kg betragen. Es nahm schon während der Beobachtungszeit auf 64 kg zu und hielt sich dann auf diesem Wert, obwohl der Kranke dann ausser Bett blieb.

Der Kranke wird am 19. November 1914 entlassen.

Anfang Februar 1915 lässt er sich, nachdem er bis dahin seinen Beruf ausgeübt hat, von neuem aufnehmen, weil er sich wieder

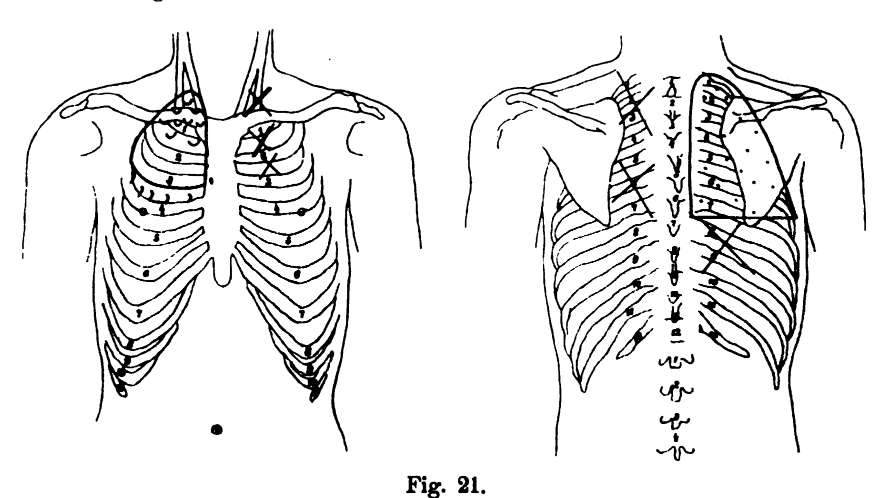


Fig. 21.

Fall VII: Befund Ende März 1915.

schwächer fühlt und wieder mehr von Fieber, Atemnot, Seitenstichen, Husten und Auswurf belästigt wird. Das Gewicht ist mittlerweile unter den früheren Anfangswert auf 56,5 kg gesunken. Es bestehen starke Nachtschweisse, starker Hustenreiz mit reichlichem bazillenhaltigem Auswurf, erhebliche Dyspnoe und Temperatur — 39,8. Wiederum fällt bereits in den allernächsten Tagen die Temperatur bei Bettruhe auf 37,8 abends herab. Die Temperaturamplitude ist geringer geworden. Häufig findet sich Typus inversus. Nach etwa einem Monat Bettruhe ist die Temperatur meist normal. Der Auswurf hat weiter nachgelassen, tagsüber fehlt er jetzt. Seit 3--4 Wochen ist kein Nachtschweiss mehr aufgetreten.

Die rechte Oberschlüsselbeingrube ist **stark eingesunken. Auf der** rechten Seite (vgl. Fig. 21) lässt sich über dem Oberlappen **vorn bis zum unteren** Rand

der 3. Rippe, hinten weniger deutlich abgrenzbar, bis zum 6. Proc. spin. thor. Schalldämpfung auffinden. Vorn rechts ist über der Spitze noch mässig reichliches trockenes Knacken zu hören. Dasselbe ist — wohl fortgeleitet — abgeschwächt im 1. Interkostalraum festzustellen. Im 3. Interkostalraum ist während des Inspiriums etwas mittelgrossblasiges Rasseln zu finden. Vorn links ist über der Spitze und im 1. Interkostalraum bronchiales In- und verschärftes Exspirium, im 2. Interkostalraum verschärftes Atmen zu hören. Hinten lassen sich im Bereiche der Dämpfung vereinzelte feinblasige Rasselgeräusche wahrnehmen. Unterhalb des Dämpfungsfeldes ist das Atemgeräusch verschärft, desgleichen links oben bis zum 7. Proc. spin. thor.

Der physikalische Befund ist also im wesentlichen unverändert gegen früher, der Röntgenbefund etwas besser.

VIII. Progressive, hochfieberhafte, rechtsseitige Lungentuberkulose.

Bei der Aufnahme, am 29. November 1913, 39 Jahre alter Former, der viel Tonstaub inhalierte, hereditär nicht belastet war und sich wahrscheinlich durch seine Frau, die an Tuberkulose der Lunge starb, infizierte. Die ersten auffälligen Krankheitserscheinungen setzten Mitte November 1913 mit sehr heftigen, stechenden, rechtsseitigen Brust- und Rückenschmerzen, mit starkem Husten, reichlichem Auswurf, Appetitlosigkeit und Stuhldrang ein. Das Körpergewicht sank in 2 Wochen um 3,5 kg.

Befund. Der Kranke ist ein 1,80 m grosser, kräftig gebauter, sich aufrecht haltender Mensch mit ziemlich energischen Körperbewegungen. Er befindet sich noch in relativ gutem Ernährungszustand. Es ist eine ganz geringe rechtskonvexe Skoliose der oberen Brustwirbelsäule vorhanden. Der Brustkorb ist normal gebaut; nur vorn oben erscheint er etwas abgeflacht. Die Schlüsselbeine springen nur sehr wenig vor, das linke etwas mehr als das rechte. Es besteht keine deutliche Mohrenheimsche Grube. Die rechte Schulter steht etwas tiefer als die linke. Das rechte Akromion, überhaupt die ganze rechte Seite bewegt sich bei mässig tiefem Atmen weniger ausgiebig als die linke. Die Oberschlüsselbeingruben sind nicht vertieft. Der untere Teil des Brustbeins ist ein wenig dorsalwärts eingebogen. Beiderseits stehen die Schulterblätter, rechts etwas stärker als links, ab. Das Beklopfen des 4. und 5. Brustwirbeldornfortsatzes ist schmerzhaft. Rechter und linker Brustumfang stehen im normalen Verhältnis. Der M. sternocleidomastoideus ist rechts etwas rigider und resistenter als der linke, der etwas atrophisch erscheint. Rigider sind auch der rechte Trapezius, Levator scapulae, Infraspinatus und Scalenus. Die Temporalvenen sind links stärker erweitert als rechts. Die Nasenatmung ist links beeinträchtigt. Es besteht starker Reizhusten ohne viel Auswurf. Ab und zu fallen Pulse aus. Die Pirquetsche Hautprobe ist positiv.

Bei der Aufnahme steht die rechte Lungenspitze vorn $^1/_2$ Querfinger tiefer als die linke. Über dem rechten Oberlappen (vgl. Fig. 22) ist vorn bis zur 2. Rippe, hinten bis zum 2. Brustwirbeldornfortsatz der Klopfschall gedämpft. Links vorn ist über der Spitze der Schall verkürzt und höher. Rechts hinten besteht noch am unteren Lungenrand eine geringe Dämpfungszone. Über der rechten Spitze ist vorn das Atemgeräusch verschärft und mit wenig Giemen durchsetzt. Hinten sind dagegen zahlreiche inspiratorische feinblasige Rasselgeräusche zu hören; weiter unten tritt an Stelle der feuchten Rasselgeräusche



Giemen. Über dem untersten Dämpfungsbereich ist das Atemgeräusch abgeschwächt. Hier sind ganz vereinzelt giemende Nebengeräusche zu hören.

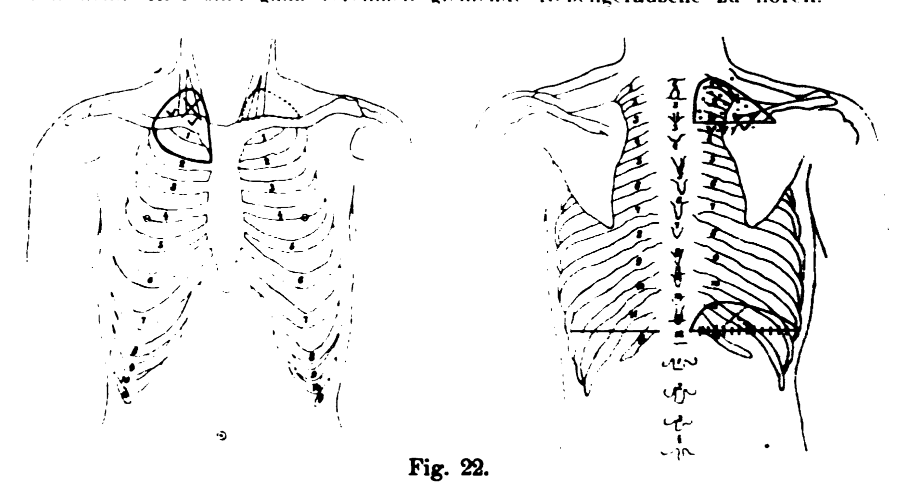


Fig. 22.

Fall VIII: Aufnahmebefund (Ende November 1913).

In der Folge verschlechtert sich der physikalische Befund. Bei der Aufnahme der Bestrahlungen (Fig. 23) ist vorn rechts Dämpfung bis zum oberen Rand der 2. Rippe vorhanden. Weiter abwärts ist der Schall bis zum unteren Rande der 3. Rippe kürzer und höher. Links ist in der Supraklavikular-

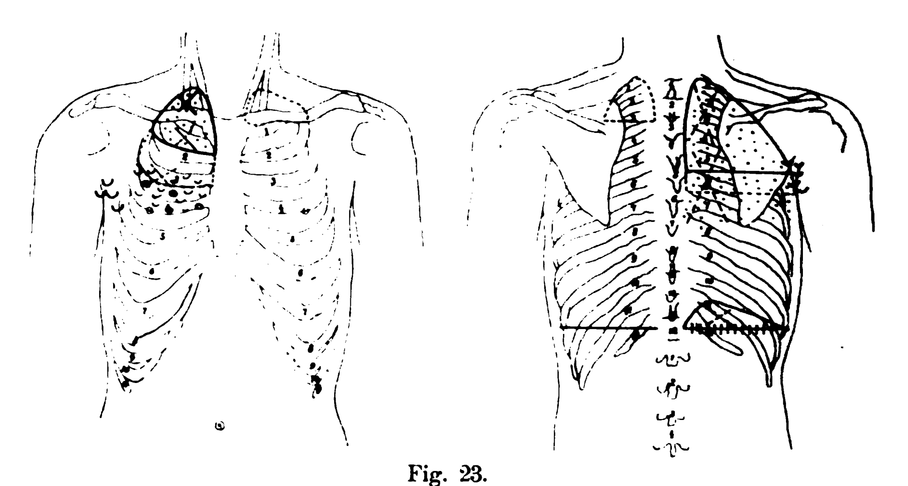


Fig. 23.

Fall VIII: Befund beim Beginn der Bestrahlungen (Ende Dezember 1913).

grube und auf dem Schlüsselbein der Schall kürzer und höher. Hinten rechts ist intensive Dämpfung über dem Oberlappen bis zur Höhe des 4. Brustwirbeldornfortsatzes vorhanden, etwas hellerer Schall bis zum 5. Proc. spin. thor. Links besteht über der Spitze bis zum 2. Proc. spin. thor. Schallverkürzung. Der Fremitus ist rechts oben wesentlich stärker als links.

Vorn rechts wird in der Supraklavikulargrube Bronchialatmen und in- und exspiratorisches, feinblasiges Rasseln gehört, unterhalb des Schlüsselbeins leises Inspirium und etwas verschärftes Exspirium. Im Bereich der Dämpfung sind zahlreiche feinblasige, besonders inspiratorische Rasselgeräusche, über der 3. Rippe abgeschwächtes Atemgeräusch zu hören. In- und Exspirium sind normal, aber auf der Höhe des Inspiriums mit zahlreichen mittelgrossblasigen knackenden Rasselgeräuschen durchsetzt. Links ist das Inspirium normal, das Exspirium in der Regio supraclavicularis verlängert. Hinten rechts besteht bis zur Höhe des 6. Proc. spin. thor. abgeschwächtes Atmen und verlängertes Exspirium. Es sind sehr zahlreiche feinblasige inspiratorische Rasselgeräusche vorhanden. Links sind die Atemgeräusche normal.

In der rechten Achselgrube ist das Inspirium sehr leise, das Exspirium etwas lauter und länger. Es sind hier sehr zahlreiche, hauptsächlich inspiratorische, knackende Geräusche wahrzunehmen.

Die Hinfälligkeit und Apathie des Kranken hat noch zugenommen. Die Appetitlosigkeit ist noch ebenso hartnäckig wie zuvor. Täglich werden ca. 100 ccm Sputum ausgeworfen. Trotz gelegentlicher Pyramidongaben bekundet die Temperatur die Tendenz zu weiterem Ansteigen. Die Abendtemperatur liegt gewöhnlich zwischen 38,0 und 38,9° C (Kurve Fig. 24). Invertierung fehlt. Die Pulszahl liegt bei ungefähr 96 Pulsen. Nachtschweisse und Husten sind noch sehr lästig.

Technik der Bestrahlung. Der Kranke wird vom 20. Dezember 1913 an hauptsächlich rechts vorn, hinten und seitlich bestrahlt in 138 Sitzungen von im Mittel 32 Minuten, innerhalb einer Zeit von 219 Tagen. Der Abstand von der Bogenlampe beträgt im Mittel 26 cm. 9 mal wird der Kranke auch mit Neonlicht bestrahlt mit ca. 20 Minuten täglicher Bestrahlungsdauer.

Weiterverlauf. Die hohen Temperaturen bleiben auch in der ersten Bestrahlungszeit noch hartnäckig bestehen. Anfang Januar 1914 erreicht die abendliche Temperatur einen mittleren Wert von 39,1° C. Erst Mitte Januar beginnt eine diesbezügliche Besserung einzutreten. Der Kranke liegt ständig zu Bett und schläft viel. Da er trotz ständiger arzneilicher Behandlung nur wenig zu sich zu nehmen vermag und häufig erbricht, sinkt das Gewicht immer mehr ab, von 71 kg auf 65 kg bis Mitte Februar. Anfang Februar beginnen Husten, Auswurf und Nachtschweisse abzunehmen. Ab und zu enthält der Auswurf noch etwas Blut. Im Auswurf sind von 70—80 ccm Sputum noch ungefähr 50 ccm rein eitrig; der Rest ist schleimig. Mitte April ist das Sputum bis auf wenige grössere Ballen herabgegangen; es wird mehr und mehr schleimig zerfliessend. Die Respirationsfrequenz ist von anfangs 18—24 auf 12—15 heruntergegangen. Auch die Pulszahl ist gesunken. Der Kranke vermag bereits einige Stunden ausser Bett zu bleiben.

Mitte Juni 1914 besteht nur noch morgens und abends, Ende Juni fast nur noch morgens Auswurf, und zwar nicht mehr geballter, sondern schleimiger, zerfliesslicher. Der anfangs ausser-



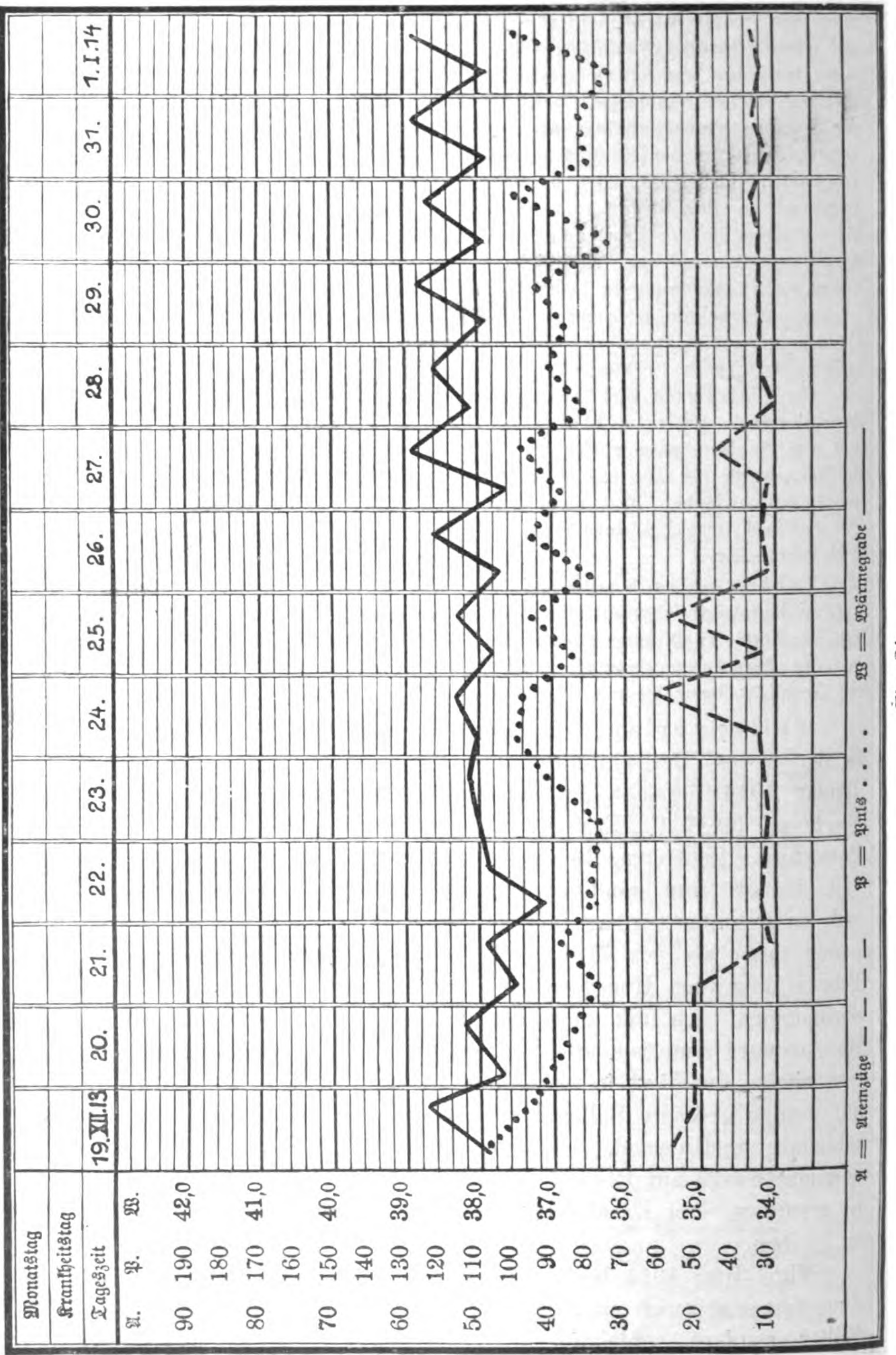


Fig. 24.
Temperaturkurve von Fall VIII. Vor der Bestrahlung.

ordentlich grosse Bazillenreichtum des Sputums nimmt mehr und mehr ab.

Gegen Ende der Bestrahlungen (Ende Juli 1914) schwitzt der Kranke, der täglich stundenlang ausgeht, nur noch selten. Er ermüdet noch leicht, aber bei weitem nicht mehr so stark wie früher. Es ist noch geringe Kurzatmigkeit beim Gehen vorhanden. Die Körpertemperatur ist dauernd wesentlich heruntergegangen (Fig. 25). Tagsüber hustet der Kranke nur noch sehr wenig, hauptsächlich morgens, mitunter auch abends und nachts, während früher auch tagsüber sehr starker trockener Husten bestand. Erbrechen kommt nur noch selten, etwa alle acht Tage, vor. Rechts oben machen sich noch Brustschmerzen beim Liegen auf der rechten Seite und beim Hinüberbeugen nach rechts hin bemerkbar. Das Körpergewicht nimmt ständig zu. Bluthusten ist seit der ersten Zeit nicht mehr aufgetreten. Mit der Besserung des Allgemeinzustandes und der sonstigen Krankheitserscheinungen hält auch die des Lungenbefundes Schritt; insbesondere werden die Rasselgeräusche allmählich spärlicher, während in der ersten Zeit nach Einleitung der Bestrahlungen noch deutliche Zeichen einer rapiden Progredienz der Krankheit vorhanden waren.

Ende Dezember 1913 reichte die Dämpfung vorn rechts bis zum oberen Rand der 2. Rippe; links war über der Klavikula der Schall verkürzt und höher. Hinten rechts ging die Dämpfung von der Vertebra prominens bis zum 4. Proc. spin. thor. herab; links bestand Dämpfung über der Spitze bis zur Spina scapulae.

Auskultatorisch wurde vorn rechts über der Lungenspitze Bronchialatmen, aber kein Rasseln gehört, unterhalb der Klavikula verschärftes Inspirium und verschärftes und verlängertes Exspirium, über der 2. Rippe etwas holperiges, rauhes Atemgeräusch. Links hörte man etwas verlängertes Exspirium über der Lungenspitze. Hinten rechts war über der Spitze das Exspirium verlängert und verschärft, im übrigen das Atmungsgeräusch normal. Im Interskapularraum wurde spärliches Knacken wahrgenommen, links holperiges Inspirium über der Spitze, in der rechten Achselgrube wurden Rasselgeräusche während des Inspiriums gehört.

Mitte Januar 1914 (Fig. 26) werden noch rechts über der Spitze ganz vereinzelt feinblasige feuchte Rasselgeräusche, im 1. Interkostalraum dagegen reichlicher feinblasige Rasselgeräusche gehört. Im 2. Interkostalraum sind nur ab und zu einige feuchte und trockene Rasselgeräusche, im 3. Interkostalraum keine deutlichen feuchten Rasselgeräusche mehr zu finden. Über der rechten Spitze sind hinten ganz selten knackende Geräusche im Beginn des Inspiriums aufzufinden, seitlich in der rechten Achselgrube reichlich feuchte Rasselgeräusche, die nach unten zu allmählich weniger werden.

Im Röntgenbild zeigt sich zu dieser Zeit noch rechts eine Oberlappeninfiltration, die homogen ist, und mit ziemlich scharfer Abgrenzung in der Höhe des unteren Randes der 3. Rippe abschliesst. Zentral, medial dicht unter der Klavikula, ist Aufhellung vorhanden. Dieser rechtsseitige Oberlappen-

Monatstag
Krankheitstag
Tageszeit

A.	P.	W.
90	190	42,0
	180	
80	170	41,0
	160	
70	150	40,0
	140	
60	130	39,0
	120	
50	110	38,0
	100	
40	90	37,0
	80	
30	70	36,0
	60	
20	50	35,0
	40	
10	30	34,0

14. 7. 14 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27.

A = Atemzüge — — — P = Puls . . . . W = Wärmegrade ———

Fig. 25.
Temperaturkurve von Fall VIII. Nach der Bestrahlung.



prozess steht mit dem rechten Hilus in Zusammenhang. Peripher reicht er weiter herab als medial. Rechts und aussen vom Hilus sind kleinknotige Herdchen disseminiert. Links breitet sich vom untersten Teil des Hilus nach

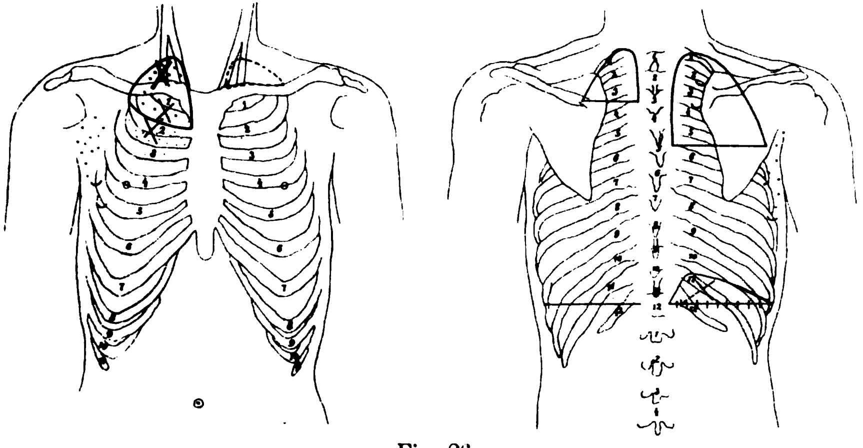


Fig. 26.

Fall VIII: Befund Mitte Januar 1914.

unten aussen zu eine handflächengrosse, kleinknotige, ziemlich gleichmässig disseminierte und strangförmige Schattenfleckenmasse aus.

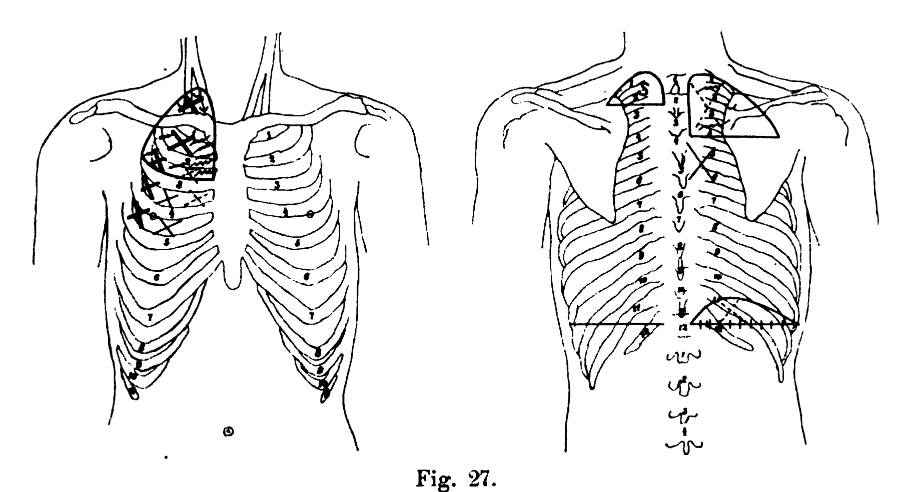


Fig. 27.

Fall VIII: Endbefund (Ende Juli 1914).

Der physikalische Endbefund ist (Ende Juli 1914) folgender (Fig. 27): Vorn rechts ist Dämpfung über dem Oberlappen bis zur 3. Rippe, links keine Schalldämpfung vorhanden. Hinten rechts ist Dämpfung über der Spitze bis zum 3. Brustwirbeldornfortsatz, links geringe Dämpfung über der Spitze von der Vertebra prominens bis zur Mitte zwischen 1. und 2. Proc. spin.

thor. zu finden. Subjektiver Fremitus wird vorn rechts zwischen rechtem Sternalrand und Mammillarlinie von der Spitze bis zum unteren Rand der 4. Rippe empfunden.

Vorn rechts sind über der Spitze In- und Exspirium bronchial. Vereinzeltes feines Knacken ist im ganzen Verlauf des In- und Exspiriums zu finden. Im 1. Interkostalraum ist ebenso Bronchialatmen, besonders reichlich Knirschen und feines Knarren in der Nähe des Sternums wahrzunehmen. Im 2. Interkostalraum ist nach rechts von der rechten Mammillarlinie Bronchialatmen und sehr selten Knirschen und Knarren zu hören. Die Herztöne sind hier deutlich wahrzunehmen. Medialwärts von der rechten Mammillarlinie ist abgeschwächtes

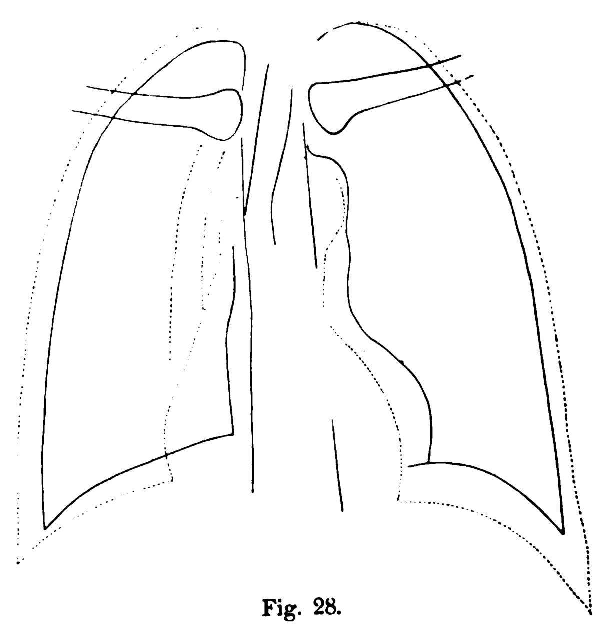


Fig. 28.

Fall VIII: Vergleich der Lungenfeldgrössen der Röntgenaufnahmen.

—— Befund am 11. Februar 1914.
- - - - Befund am 25. Juli 1914.

Atmen und vereinzeltes Knirschen und Knarren vorhanden. Im 3. Interkostalraum ist rechts von der rechten Brustwarzenlinie noch lautes Bronchialatmen zu hören. Auch hier sind die Herztöne fortgeleitet deutlich wahrzunehmen. Nach innen von der rechten Mammillarlinie ist das Atemgeräusch abgeschwächt. Im 4. Interkostalraum besteht auch noch typisches Bronchialatmen; es wird herzwärts leiser. Links ist normaler Befund vorhanden. Hinten rechts sind über dem Dämpfungsbereich ziemlich feines trockenes Knarren und spärlich pfeifende Geräusche zu finden. Das Atemgeräusch ist bis zum 4. Brustwirbeldornfortsatz abgeschwächt, das Exspirium verlängert. Nach unten zu bis zum unteren Winkel der Skapula ist normales Atemgeräusch mit verlängerter Exspirationsphase zu hören. Links findet sich über der Dämpfung holperiges Einatmungsgeräusch und normales Exspirium.

Hiernach sind also keine feuchten Rasselgeräusche mehr vorhanden, sondern nur noch trockene und die Zeichen von Schrumpfung der rechten Lunge.

Im Röntgenbild ist die Oberlappenschattenbildung homogener geworden. Der untere Abschnitt des rechten Lungenfeldes ist mit Ausnahme eines diffusen Verdichtungsherdes peripher vom untersten Teil des rechten Hilus stärker aufgehellt. Dasselbe ist links noch deutlicher zu finden. Auch hier ist der obere und untere Abschnitt im allgemeinen heller. Die vorherigen Schattenbildungen in dem mittleren Teile des Lungenfeldes sind noch vorhanden. Also ist auch am Ende der Behandlung noch, wie früher, auf der rechten Seite ein Oberlappenprozess sichtbar, aber die im rechten und linken unteren Lungenfeld disseminierten kleinen Schattenflecken sind zurückgetreten. Werden erste und letzte Platte so übereinandergelegt, dass Klavikula und Wirbelsäule korrespondieren, so tritt eine Verziehung des Mittelschattens nach rechts zutage (Fig. 28). Es macht sich also eine Neigung zur Schrumpfung an dem tuberkulösen Prozess bemerkbar.

IX. Doppelseitige grossknotige kavernöse Lungentuberkulose. Kehlkopftuberkulose.

Vorgeschichte. Die Tuberkulose machte sich bei dem zur Zeit der Aufnahme (18. Juni 1914) 29 Jahre alten Kranken zuerst im Alter von 22 Jahren durch eine Pleuritis bemerkbar, die 1913 angeblich zweimal rezidivierte. Zeitweise war der Kranke zwischendurch wieder arbeitsfähig. Im Frühjahr 1914 steigerten sich Schwächegefühl, Fieber, Nachtschweisse, Kurzatmigkeit, Husten und Auswurf wieder so, dass der Kranke sich nicht mehr aufrecht zu halten vermochte.

Befund. Bei der Aufnahme leidet der Kranke unter ständigem, sehr oft von Erbrechen begleitetem Husten, reichlichem, schwer zu entleerendem Auswurf und unter starkem Nachtschweiss. Es treten rasch Ermüdung, Kurzatmigkeit und Herzklopfen auf.

Der Kranke, 1,71 m gross, ist ein ziemlich kräftig gebauter Mensch mit etwas rundem Rücken und sehr geringer rechtskonvexer Skoliose im oberen Brustteil der Wirbelsäule. Er befindet sich noch in leidlichem Ernährungszustand (62 kg). Die Haut- und Schleimhautdurchblutung hat etwas gelitten. Hämoglobin nach Sahli 63%. Die Nasenatmung ist beiderseits behindert. Das Fazialisphänomen ist positiv. Der Brustkorb ist etwas rachitisch deformiert, aber breit gespannt und vorn oben, besonders links, abgeflacht, wo zwischen Klavikula und 2. Rippe sogar Einsenkung vorhanden ist. Dort ist unterhalb der Klavikula die Atembewegung aufgehoben. Die linksseitigen Rippenbogen stehen wenig vor, ebenso die Klavikeln, so dass die Supraklavikulargruben etwas vertieft sind, die rechte mehr als die linke. Es sind deutliche Mohrenheimsche Gruben vorhanden. Das untere Sternalende weist eine sehr geringe Deviation nach rechts und hinten auf. Das linke Schlüsselbein steht mit seinem sternalen Ende links tiefer als rechts; die Schultern stehen dagegen in gleicher



Höhe. Das linke Akromion weist eine verminderte respiratorische Beweglichkeit auf. Die rechte Brustwarze steht tiefer als die linke. Die linke Skapula steht etwas vom Thorax ab und ist der Wirbelsäule mehr als die rechte genähert. Rechts macht sich beim Armheben und -senken Skapularknacken deutlich bemerkbar. Rechts- und linksseitiger Thoraxumfang stehen in normalem Verhältnis zueinander. Von den Thoraxmuskeln sind nur der rechte Sternokleidomastoideus und Trapezius etwas rigide.

Bei der Atmung schleppt die linke Seite nach. Die rechte Lungenspitze reicht etwas weniger weit hinauf als die linke. Vorn (Fig. 29) besteht rechts von der Spitze bis zum oberen Rand der 3. Rippe, links zunächst über der Spitze, Schalldämpfung, von der Klavikula bis zum unteren Rand der 2. Rippe Tympanie, weiter abwärts bis zur 4. Rippe geringere, von da an wieder stärkere Schalldämpfung. Hinten rechts ist oben über dem Oberlappen bis zur Mitte zwischen 2. und 3. Brustwirbeldornfortsatz, weiter abwärts vom

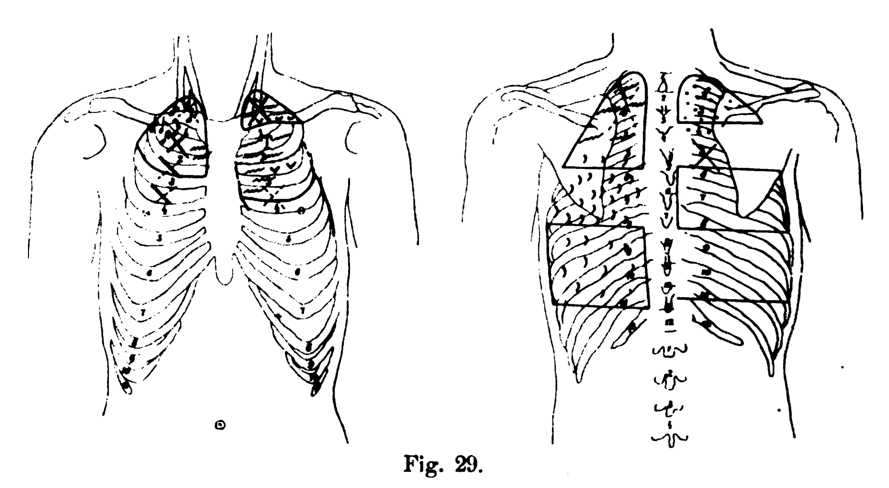


Fig. 29.

Fall IX: Anfangsbefund (Mitte Juni 1914).

4.—7. Proc. spin. an, Dämpfung zu finden. Links hinten oben erstreckt sich die Oberlappendämpfung bis zur Mitte des 4.—5. Proc. spin. thor., eine untere vom 7. Proc. spin. bis unten hin.

Auskultatorisch ist vorn rechts über der Spitze das Atemgeräusch stark abgeschwächt, im 1.—3., besonders im 2. Interkostalraum bronchial. Über der Spitze und im 1. Interkostalraum ist klingendes Rasseln, im 1. Interkostalraum dicht neben dem Brustbein auch etwas Knarren zu hören. Vorn links ist über der Spitze das Atemgeräusch bronchial, im 3. linken Interkostalraum stark abgeschwächt. Von Nebengeräuschen ist über der Spitze feines Knarren und etwas Giemen, im 1. Interkostalraum lautes Knarren in beiden Atemphasen, im 2. Interkostalraum dasselbe zu finden. Im 3. Interkostalraum ist auch noch etwas Knarren zu hören.

Hinten rechts sind über der Spitze feinblasige Rasselgeräusche vorhanden. Nach der Mitte des rechten Interskapularraumes hin nehmen In- und Exspirium an Stärke zu. Rasseln fehlt hier. Hinten links ist über der Spitze das Atemgeräusch abgeschwächt und mit mässig lauten knarrenden Nebengeräuschen

durchsetzt, die unterhalb der Spina rasch abnehmen und in der Höhe des unteren Skapulawinkels durch mittelgrossblasige, nach unten zu schwächer hörbare Rasselgeräusche abgelöst werden.

Im Röntgenbild ist rechts eine grossknotige, bis zur 4. vorderen Rippe reichende Oberlappentuberkulose mit Zerfallsprozessen zu sehen. Eine grosse Kaverne findet sich in der Spitze (s. Skizze Fig. 30). Der Prozess steht mit dem Hilus in unmittelbarer Verbindung. Ausserdem ziehen noch Schattenstränge vom Hilus nach abwärts. Links ist von der 3. vorderen Rippe an nach abwärts eine diffuse, homogene, undifferenzierbare Verdichtung zu sehen. Eine in der Höhe des 1. und 2. Interkostalraumes befindliche Aufhellung wird durch zwei nussgrosse, vielleicht drei Kavernen bewirkt. Die Spitze ist in

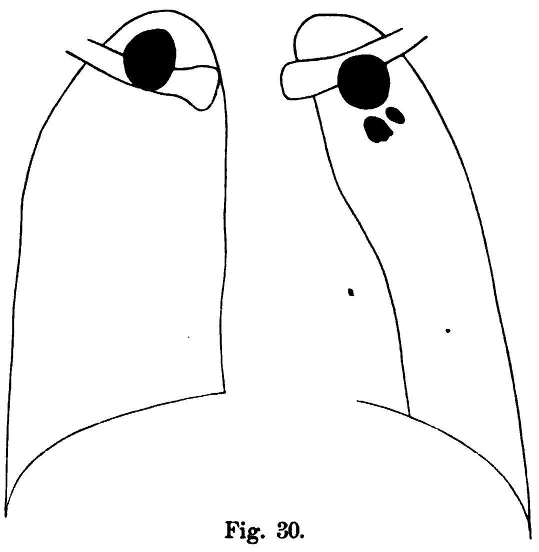


Fig. 30.

Kavernen bei Fall IX.

homogener Form verdunkelt. Das linke Lungenfeld ist beträchtlich kleiner als das rechte. Die Rippen fallen hier steiler ab und die Zwischenrippenräume sind enger als auf der rechten Seite. Der Mittelschatten ist etwas nach links verzogen.

Im Auswurf finden sich ganz ausserordentlich grosse Mengen Tuberkelbazillen. Beide Stimmbänder sind gerötet. Ein Ulcus ist nicht sichtbar.

Bestrahlung. Der Kranke wird in der Zeit vom 1. Juli bis 2. August 1914 einschliesslich nur 29 mal mit einer mittleren Dauer von täglich 27 Minuten in dem üblichen Abstande bestrahlt, darunter 17 mal mit Neonlicht, sonst mit Bogenlampenlicht.

Verlauf. Während in der ersten Zeit des Aufenthalts in der Klinik, nur an den beiden letzten Tagen vor der Bestrahlung niedrigere Werte annehmend, die tägliche Auswurfmenge bis zu 120 ccm und im Mittel 68 ccm beträgt, ist sie in der Zeit, in der bestrahlt wird, viel geringer. Gegen Ende liegt sie bei nur 34 ccm

(Mittel); sie ist also auf die Hälfte gesunken. Die Nachtruhe wird gegen Ende des Aufenthalts (Ende Juli 1914) nur noch ab und zu durch Husten gestört. Der Husten ist trockener als früher, enthält aber noch immer sehr grosse Mengen Bazillen. Die Nachtschweisse sind viel seltener als in der ersten Zeit. Mattigkeitsgefühl ist kaum noch vorhanden. Während der Kranke im letzten halben Jahr 7,5 kg an Gewicht verlor, steigt es nun in einem Monat wieder um 4,3 kg. Die Abendtemperaturen waren vor der Bestrahlung stets fieberhaft gewesen. In der Regel stieg die Temperatur bis 38,1 oder 38,2° C, mitunter auf 38,5 an. In der Bestrahlungszeit liegt die Temperatur drei Wochen lang fast

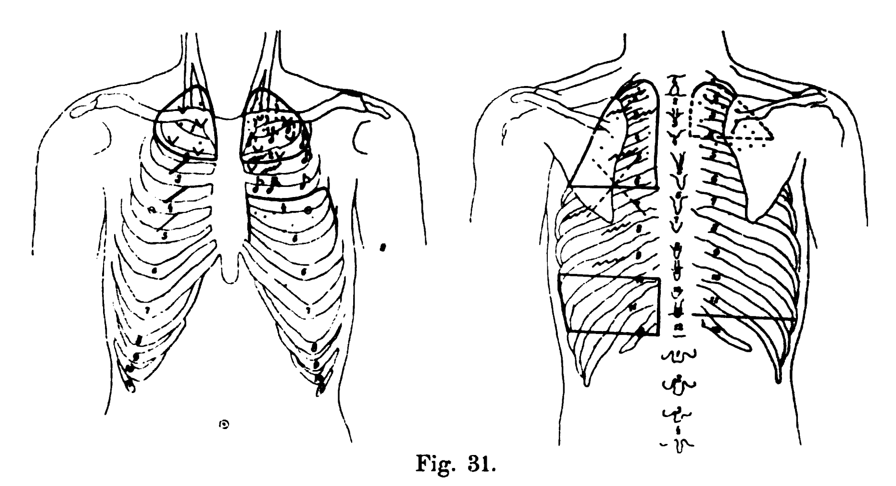


Fig. 31.

Fall IX: Endbefund (Ende Juli 1914).

regelmässig niedriger, meist zwischen 37,6 und 36,8° C; nur zu allerletzt, als der Kranke sich schon grössere Anstrengungen zumutet, kommt es noch einmal zu einer Exazerbation. Die Pulszahlen nehmen bis zum Beginn der Bestrahlungen immer mehr zu; sie bewegen sich zwischen 108 und 120 Pulsen pro Minute. Diese Höhe halten sie auch in der Folge bei.

Der physikalische Endbefund ist folgender (Fig. 31):

Vorn rechts findet sich Dämpfung über der Lungenspitze bis zur 2. Rippe, links über dem Oberlappen von der Spitze bis zum unteren Rand der 2. Rippe, ferner von der 4. Rippe an bis unten hin.

Hinten rechts besteht schwache Dämpfung von der Spitze bis zum 3. Proc. spin. thor. Die untere Lungengrenze befindet sich, respiratorisch gut verschieblich, in der Höhe der 10. Rippe. Links ist Dämpfung über dem Oberlappen bis herunter zum 5. Proc. spin. thor., weiter abwärts vom 9.—11. Proc. spin. thor. vorhanden. Auch links ist die untere Lungengrenze gut verschieblich.

Bei der Auskultation werden vorn rechts über der Lungenspitze hauptsächlich giemende und quietschende Rasselgeräusche, nur sehr spärlich Rasselgeräusche gehört. Auch im 1. Interkostalraum bestehen fast lediglich trockene katarrhalische Geräusche. Im 2. und 3. Interkostalraum ist das Inspirium bronchial, das Exspirium normal. Katarrh besteht hier nicht. Im 4. Interkostalraum ist das Inspirationsgeräusch noch verschärft.

Links sind über der Lungenspitze mitunter sehr zahlreiche kleinblasige und mittelgrossblasige feuchte Rasselgeräusche zu hören, in anderen Zeiten nur sehr vereinzelte feuchte knackende Geräusche. Im 1. Interkostalraum ist dasselbe vorhanden, nur tragen die Geräusche mehr klingenden Charakter. Im 2. Interkostalraum ist links von der linken Mammillarlinie dasselbe, rechts davon Knarren und Giemen zu hören. Das gleiche gilt für den 3. Interkostalraum; nur sind hier am Sternum an Stelle von Knarren und Giemen klingende Geräusche vorherrschend. Im 4. Interkostalraum ist sehr selten Krepitieren zu hören.

Hinten rechts ist über der Spitze das Exspirium verlängert. Während des Inspiriums werden spärliche katarrhalische Geräusche gehört. Zwischen Spina scapulae und der Mitte der Skapula ist das Rasseln etwas reichlicher. Weiter abwärts fehlt es. Links hört man über der Spitze während der Inspiration wenige feuchte feinblasige Rasselgeräusche, während der Exspiration knirschende Geräusche. Zwischen 2. und 4.—5. Proc. spin. thor. sind weniger katarrhalische Geräusche vorhanden, im Exspirium ist Knarren zu finden. Von der Mitte der Skapula bis zum 7. Proc. spin. thor. ist das Inspirationsgeräusch abgeschwächt. Von Nebengeräuschen ist nur Knarren während des Exspiriums hier und weiter unten stark abgeschwächt zu hören.

Die katarrhalischen Geräusche sind also sowohl spärlicher als trockener geworden.

Im Röntgenbild vom 26. Juli 1914 ist eine beträchtliche Aufhellung der rechten Lunge zu sehen. Die rechtsseitige Oberlappentuberkulose stellt sich als disseminierte kleinknotige, mit dem Hilus zusammenhängende Tuberkulose dar, die nur an der Spitze und im 2. Interkostalraum zu dichteren Herden sich gestaltet. In der rechten Spitze ist die Kaverne in den früheren Grenzen zu sehen. Links ist eine undifferenzierte Verdichtung von der 3. Rippe vorn abwärts wie vorher vorhanden. Es zeigt sich, wie eben, dass der Oberlappenprozess aus grösseren, unregelmässig geformten Knoten besteht. Unter der Klavikula sind die beiden Kavernen in altem Umfang zu sehen. Der Spitzenherd ist dichter als vorher.

Das Resultat ist also eine stärkere Verdichtung der linken Spitze. Die linksseitigen Herde haben den alten Umfang. Es ist eine sehr starke Aufhellung der rechtsseitigen Herde bei genau demselben Umfang und derselben Form vorhanden. Die Kaverne ist heller, aber ebenso gross.



X. Doppelseitige, hauptsächlich rechtsseitige, disseminiert kleinknotige kavernöse Lungentuberkulose.

Vorgeschichte. Die bei der Aufnahme (4. Januar 1915) 28 Jahre alte Frau wurde wahrscheinlich durch ihren Mann, der an Lungen- und Kehlkopftuberkulose leidet, infiziert. Stärkere Erscheinungen einer Lungentuberkulose machten sich zuerst 1912 bemerkbar. Die Frau erlitt im Februar und Juni 1912 eine starke, 1913 eine geringe Hämoptoe. Von März 1912 an war die Kranke $^1/_2$ Jahr lang heiser. Die Beschwerden steigerten sich mehr und mehr. Im Sommer 1914 war die Frau so matt, dass sie sich kaum noch aufrecht halten konnte. Sie litt sehr an Luftmangel, starkem, bis zum Erbrechen sich steigernden Husten, der besonders abends die Nahrungsaufnahme störte, sehr heftigen Schmerzen, die zuerst im Dezember 1913 auftraten und besonders von Juni 1914 bis zum Januar 1915 immer stärker wurden, an Kräfteverfall und Herzklopfen. Amenorrhoe besteht seit Oktober 1914.

Bei der Aufnahme wird noch über heftige Schmerzen geklagt, die hauptsächlich rechts hinten unterhalb des Schulterblattes lokalisiert werden, über grosses Mattigkeitsgefühl und rasche Ermüdung, Neigung zu Herzklopfen, Husten und Auswurf und Appetitlosigkeit.

Befund. Die Kranke ist eine schmächtige, mittelgrosse, nur 101 Pfund schwere Frau mit blasser dünner Haut und hektisch geröteten Wangen, eingefallener Mandibulargegend und stets kühlen Extremitäten. Es besteht eine geringe linkskonvexe Skoliose. Die besonders rechts steil abfallenden Rippen sind an dem infantilen, paralytischen, sehr schmalen, besonders auch an der oberen Apertur engen Thorax deutlich sichtbar. Die Mohrenheimschen Gruben sind auf beiden Seiten gleich stark vorhanden. Schulter, Schlüsselbein und Brustwarze stehen rechts etwas tiefer als links. Beide Klavikeln springen vor. An der sternalen Ansatzstelle des 1. Rippenknorpels ist nur geringe Gelenkigkeit vorhanden. Die 2. Rippe geht als gerundeter Grat über das Sternum. Das rechte Schulterblatt ist der Wirbelsäule angenähert und steht vom Thorax ab. Beim Armbeugen ist deutlich Skapularknacken fühlbar. Die rechtsseitigen Thoraxmuskeln sind etwas rigider als die linksseitigen.

Die Kranke wurde infolge des Krieges von mir selbst bei der Aufnahme nicht untersucht.

Das Röntgenbild vom 16. Dezember 1914, das 20 Tage vor der Aufnahme der Kranken in die Klinik angefertigt wurde, lässt im rechten Lungenfeld, soweit die Mamma die Beobachtung nicht stört, eine fast gleichmässige Dissemination noch nicht hirsekorngrosser bis erbsengrosser Knötchen erkennen. Im rechten Oberlappen ist eine teilweise gefüllte Kaverne (Fig. 32) sichtbar, die von der Mitte der rechten Klavikula bis zur Höhe des unteren Randes der 2. vorderen Rippe und fast durch die ganze Breite des Lungenfeldes hindurch reicht. In der linken Lunge ist ebenfalls eine fast gleichmässige Dissemination hirsekorngrosser Knötchen zu sehen; nur in der Höhe der 3. vorderen linken Rippe fällt ein grösserer, homogener, etwa walnussgrosser Knoten auf. In der linken Spitze ist eine bis zur Klavikula reichende, dünnwandige Kaverne, unterhalb des peripheren Endes der linken Klavikula eine unregelmässiger gestaltete, anscheinend aus zwei zusammengesetzte, vorhanden. Das rechte Lungenfeld, namentlich auch die rechte Spitze, ist dunkler als die linke. Die linke unterste Lungenpartie ist handbreit frei.



Die Körpertemperatur verläuft unregelmässig. Die Abendtemperatur steigt an manchen Tagen auf 38,8° C, bleibt mitunter auch unter der Morgen-

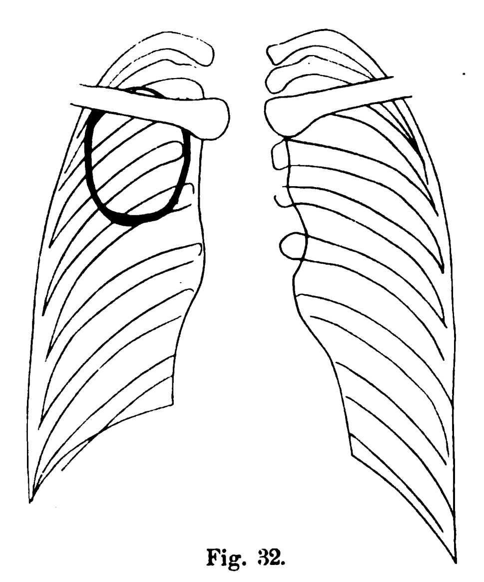


Fig. 32.

Fall X: Kavernensitus.

temperatur. Die Pulszahl schwankt zwischen 104 u. 120 Pulsen; am meisten liegt sie bei 108 Pulsen. Narkotika sind täglich notwendig zur Bekämpfung des

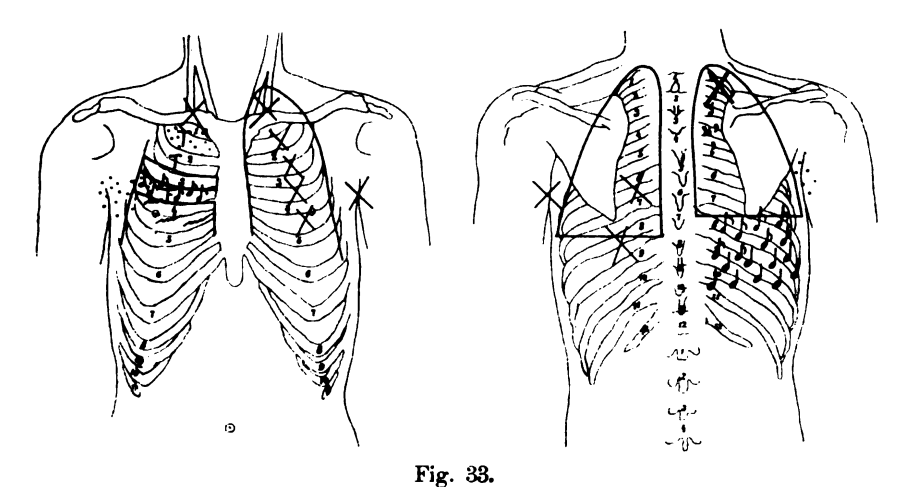


Fig. 33.

Fall X: Befund Ende März 1915.

äusserst heftigen und hartnäckigen Hustens sowie der Schmerzen. Die Kranke kann sich nicht ausser Bett aufhalten.

B e s t r a h l u n g. Vom 12. Januar 1915 an wird die Kranke bestrahlt. In die Zeit bis zum 24. Mai 1915 (164 Tage) fallen 130 Bestrahlungen mit einer mittleren Dauer von 31 Minuten. Die Bestrahlungen werden noch fortgesetzt.

W e i t e r v e r l a u f. Ende März 1915 wird folgender p h y s i k a l i s c h e r B e f u n d erhoben (Fig. 33): Auf der rechten Seite besteht vorn bis zum 2. Interkostalraum einschliesslich Tympanie, über der 3. Rippe S c h a l l d ä m p f u n g, auch vom oberen Rand der 4. Rippe an ist der Perkussionsschall undeutlich gedämpft. Links vorn ist über der ganzen Lunge Dämpfung vorhanden. Hinten reicht die Oberlappendämpfung rechts bis zur Mitte zwischen 6. und 7., links bis zur Mitte zwischen 7. und 8. Proc. spin. thor. herab.

Bei der A u s k u l t a t i o n wird vorn über beiden Spitzen und über der ganzen linken Lunge verschärftes Atmen gehört. Im 1. Interkostalraum sind

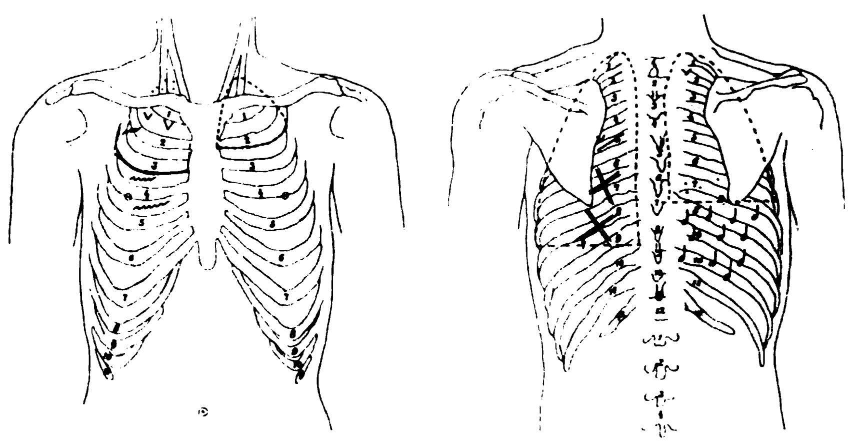


Fig. 34.

Fall X: Befund Ende Juni 1915.

mässig reichliche feinblasige Rasselgeräusche zu finden. Im 2. rechten Interkostalraum ist nichts zu hören, dagegen im 3. Interkostalraum reichlich konsonierendes Rasseln und Knarren. Auch im 4. Interkostalraum ist noch etwas Knarren zu hören.

Hinten ist rechts über der Spitze das Atemgeräusch bronchial. Während des Beginnes des Inspirationsgeräusches hört man ganz vereinzelt knackende Nebengeräusche. In Spinahöhe sind spärliche mittelgrossblasige knackende Rasselgeräusche vorhanden. Unten treten vom Schulterblattwinkel an reichlicher feinblasige, ganz unten auch mittelgrossblasige konsonierende Rasselgeräusche auf. Links fehlen katarrhalische Nebengeräusche. Hier ist über der unteren Skapula und etwas unterhalb verschärftes Atmen zu hören. Über der rechten Achselhöhle ist mässig reichliches weiches Rasseln vorhanden, über der linken nur verschärftes Atmen.

E r g e b n i s. Ende Juni 1915, bei Abschluss dieses Berichtes, sind die D ä m p f u n g s g r e n z e n nur undeutlich zu bestimmen. Die R a s s e l g e r ä u s c h e (Fig. 34) sind noch mit Ausnahme ge-

legentlich im linken Interskapularraume an umschriebener Stelle hörbaren Giemens noch auf die rechte Seite beschränkt. Dort besitzen sie vorn allein über der Spitze noch feuchten Charakter; weiter abwärts sind nur Giemen, Brummen, Knarren und Knirschen mässig reichlich zu finden. Hinten rechts wird in Spinahöhe mässig reichlich Knistern, über der Spitze spärlich Giemen, vom Ende der Skapula ab noch wie früher reichlich mittelgrossblasiges Rasseln gehört.

Röntgenologisch ist bereits Anfang Mai ein starker Rückgang der linksseitigen kleinknotigen Dissemination zu finden. Auf der rechten Seite ist in der Höhe des 4. vorderen Interkostalraumes medial Aufhellung in dem vorher stark verdunkelten untersten Lungenfeldabschnitt aufgetreten. Aus diesem und dem übrigen physikalischen Befund scheint hervorzugehen, dass das vorher stark progredient erscheinende Leiden keine sichtbaren weiteren Fortschritte gemacht hat.

Für eine Besserung spricht der sonstige klinische Befund. Die Kranke ist seit Mitte März 1915 wieder hinreichend kräftig, um ausser Bett sich aufzuhalten und herumzugehen. Die Körpertemperatur, die in den ersten 14 Tagen nach der Aufnahme der Kranken (4.—17. I. 1915) abends bei 38,2° C Mittelwert lag und noch Ende Februar bis 39,2 heraufging, hat in den 14 Tagen vom 26. März bis 8. April 1915 nur noch eine mittlere abendliche Höhe von 37,9° C, beim Abschluss dieses Berichtes in der Zeit vom 15. bis 28. Juni 1915 einschliesslich im Mittel morgens 36,3°, abends 37,7° C (axillar). Hohe Temperaturen werden viel seltener als früher erreicht. Die Pulszahl beträgt (im Mittel der 14 tägigen morgendlichen und abendlichen Temperaturen) zuletzt 90, während sie in den ersten 14 Tagen 110 betrug. In den beiden Wochen von Ende März bis Mitte April 1915 hatte die Kranke pro Tag noch 45 ccm Sputum ausgeworfen, in den letzten nur 37. Für die älteste Zeit fehlen die Angaben. Der Husten ist am Tage noch sehr lästig, aber nicht mehr schmerzhaft. Nachts fehlt er jetzt. Das Körpergewicht, das während des klinischen Aufenthaltes (seit Januar 1915) noch vom 18. Januar bis 2. Februar um 1,5 kg gefallen war, hat seitdem wieder bis Anfang April um 2,5 kg zugenommen. Eine Hämoptoe ist nicht wieder aufgetreten.

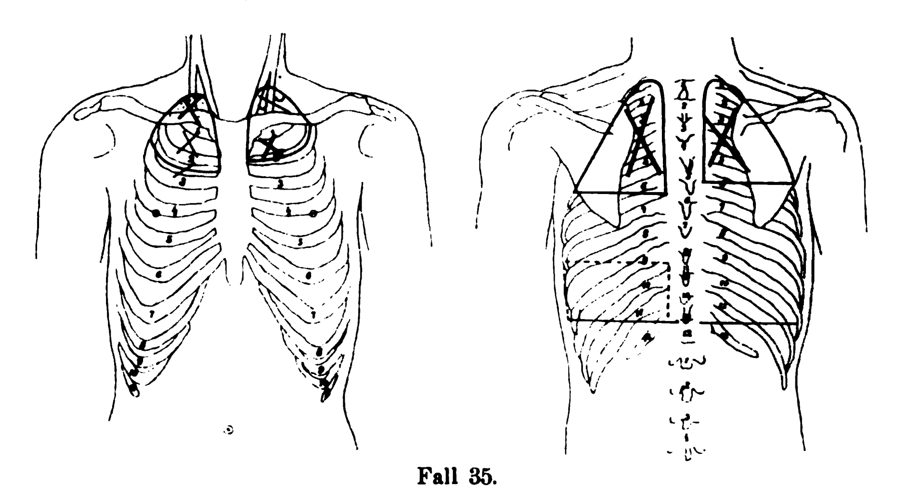
XI. Doppelseitige schwere fieberhafte Lungentuberkulose. Kehlkopftuberkulose. Diabetes.

Vorgeschichte. Der Kranke, bei der Aufnahme (9. V. 1914) 50 Jahre alt, bemerkte 1912 die ersten Zeichen eines Diabetes, zu dem seine Familie



disponiert ist. Etwa gleichzeitig begann er auch zu husten. Herbst 1912 traten Hals- und Brustschmerzen, stärkerer Husten, etwas Auswurf und Heiserkeit auf. Das Körpergewicht begann abzunehmen. Trotzdem versah der Kranke seinen Försterberuf weiter. Nach einer anfänglichen Besserung im Frühjahr 1913 verschlimmerte sich der Zustand im Winter von 1913 auf 1914 wieder. Anfang Mai 1914 stellte sich Hämoptoe ein und im Anschluss daran grosse Mattigkeit, starker Nachtschweiss, stärkerer Durst, starke Gewichtsabnahme, so dass der Kranke sich völlig unfähig sah, seinen Dienst weiter zu versorgen.

Befund. Es handelt sich um einen mittelkräftigen, sich aufrecht haltenden Mann, der noch in leidlich gutem Ernährungszustand sich befindet. Grösse 1,67 m. Im Harn werden Albumen, Azeton und, bei kohlehydratfreier Kost, noch 1,1—1,3% Zucker gefunden. Die Azetonurie wird bald beseitigt, die Zuckerausscheidung auf ganz geringe Werte gebracht. Die Harnmenge steigt nie über 2,2 Liter pro Tag.



Fall 35.

Fall XI: Anfangsbefund (Anfang Mai 1914).

Der sonst normal gebaute, relativ breit gespannte Brustkorb des Kranken ist nur oben etwas flach. Die Rippen sind nicht sichtbar, die Supraklavikulargruben nicht eingesunken; eher ist die linke etwas vorgewölbt. Klavikula, Akromion und Brustwarze stehen rechts ein wenig tiefer. Der Sternokleidomastoideus ist rechts rigider als links; die übrigen Thoraxmuskeln sind beiderseits gleich resistent.

Physikalischer Befund (Fig. 35): Die rechte Lungenspitze steht etwas tiefer als die linke. Vorn ist über dem Oberlappen rechts bis zur Mitte des 2. Interkostalraumes, links bis zur Mitte der 2. Rippe Dämpfung vorhanden. Hinten reicht die Oberlappendämpfung rechts bis zur Mitte zwischen 4. und 5., links bis zum 5. Brustwirbeldornfortsatz. Links hinten unten erstreckt sich noch eine wenig starke Schalldämpfung vom 8. Proc. spin. thor. bis zum unteren, gut verschieblichen Lungenrand (11. Proc. spin. thor.).

Auskultatorisch wird vorn über der rechten Spitze Bronchialatmen mit vereinzelten knisternden Nebengeräuschen, im 1. Interkostalraum verschärftes Atmen ohne Katarrh gefunden. Im 2. rechten Interkostalraum

ist das Inspirium verschärft, das Exspirium normal. Im 3. rechten Interkostalraum ist das Exspirationsgeräusch verlängert. Über der linken Spitze ist vorn verlängertes und verschärftes Exspirium mit vereinzeltem groben Knacken zu hören. Im 1. linken Interkostalraum ist das Atemgeräusch bronchial, im 2. Interkostalraum das Exspirium verlängert. Hinten rechts und links im Bereiche der Oberlappendämpfung ist das Atemgeräusch bronchial.

Im Röntgenbild ist rechts eine von der Spitze bis zur 3. vorderen Rippe reichende mittelgrossknotige Beschattung zu sehen, die in Kleinknoten- und Strangform noch weiter abwärts führt und in der Höhe des rechten Schlüsselbeines in einem Durchmesser von 5–6 cm homogen verdichtet ist. Eine ebensolche diffuse Schattenverdichtung ist vom 4. rechten vorderen Interkostalraum ab in der peripherischen Hälfte des Lungenfeldes zu sehen. Beide Herdschatten stehen mit dem Hilus in Verbindung. Das rechte Zwerchfell steht hoch. Links reicht der Oberlappenprozess in grossknotiger und fast diffuser Form bis in den 2. vorderen Interkostalraum hinein, in hellen, mittelgrossknotigen Schattenherden bis zum 3.–4. vorderen linken Interkostalraum.

Der Auswurf, der aus wenigen kleinen eitrigen Ballen besteht und in den ersten 8 Tagen mit Blut untermischt ist, wird den Tag über gleichmässig und ohne Mühe entleert. In den ersten 4 Tagen erreicht die Abendtemperatur 38,6° C; in der Folge steigt sie noch einmal bis 37,9, bleibt aber sonst zwischen 37,0 und 37,6° C. Die Respirationsfrequenz beträgt am Ende der 37 tägigen Beobachtungszeit noch 18–22; Husten und Auswurf sind weniger geworden.

Kehlkopf: Auf dem ganzen rechten Stimmband sind zu dieser Zeit noch Granulationen und Erosionen, die zum Teil den freien Rand überragen und in den subglottischen Raum herunterragen, vorhanden (Dr. Stammen).

Bestrahlung. Der Kranke wird in der Zeit vom 15. VI. 1914 bis 1. VIII. 1914 einschliesslich 41 mal mit einer mittleren Dauer von 22 Minuten bestrahlt. Anfangs (bis zum 19. VII. einschliesslich) wird 27 mal Neonlicht angewandt. Es wird nur Brustkorb und Rücken den Strahlen direkt ausgesetzt, nicht der Kehlkopf.

Verlauf. Der Kranke kann Ende Juni, 14 Tage nach den Bestrahlungen, wieder ausgehen. Die Stimme ist wesentlich besser geworden, aber auch bei der Entlassung noch etwas heiser. Vom 2. Juli 1914 ab schwindet der Auswurf vollständig. Der Kranke hustet nicht mehr, ausser bei vielem Sprechen und lautem Lachen. Er schwitzt nur noch sehr selten. Das frühere Mattigkeitsgefühl ist ganz weg. Der Kranke hat vom 20. Mai bis 29. Juli 1914 sein Gewicht um 4 kg vermehrt. Temperatur, Puls und Atemzahl sind vom 17. Bestrahlungstag an völlig normal. Auch der physikalische Befund ist gebessert (Fig. 36):

Rechts besteht Dämpfung über dem Oberlappen bis zum unteren Rand der 3. Rippe, links über der Spitze und weiter abwärts bis zum oberen Rand der 2. Rippe. Die Spitze steht 1½ cm über der Klavikula. Hinten rechts ist Dämpfung über dem Oberlappen bis herunter bis zum 5. Proc. spin. thor. vorhanden. Der Fremitus ist rechts viel stärker als links. Rechts ist über der gedämpften Partie Bronchialatmen, kein Katarrh vorhanden, links über dem Dämpfungsbereich sakkadiertes Atmen. Im 2. Interkostalraum ist das Inspirium





verschärft, das Exspirium normal. Hinten ist rechts ebenfalls Bronchialatmen über dem Dämpfungsfeld zu finden, weiter abwärts verschärftes In- und normales Exspirium. Über der linken Spitze hört man Bronchialatmen. In der oberen Skapulargegend verschärftes In- und normales Exspirium.

Es ist also nirgends mehr eine Spur Katarrh vorhanden.

Im Röntgenbild vom 19. Juli 1914 ist rechts noch eine Verdunkelung des oberen Lungenfeldes, und zwar eine mehr homogene, weniger distinkte Herdzeichnung mit deutlicher Verkleinerung

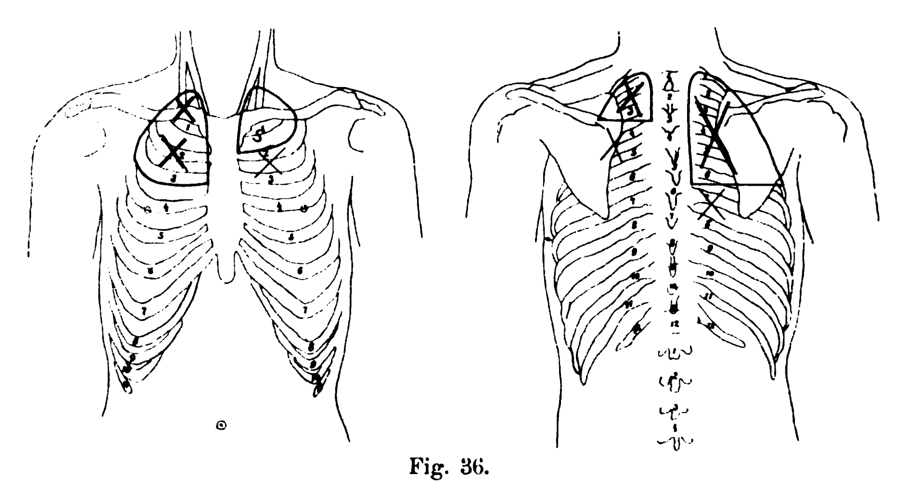


Fig. 36.

Fall XI: Endbefund (Ende Juli 1914).

der Herdschatten sichtbar. Eine stärkere Verdichtung ist unten seitlich vorhanden. Das Zwerchfell steht noch höher.

Links ist die Spitze stark aufgehellt. Eine ebenso deutliche Aufhellung ist im 1. und 2. Interkostalraum vorhanden. Besonders im peripheren Teil des 2. Interkostalraumes ist ein starker Rückgang der Herde zu sehen. Es ergibt sich also hier eine starke Aufhellung der linksseitigen Prozesse und der rechten Spitze.

XII. Homogenherdige Tuberkulose in der Form der käsigen Pneumonie bei kleinknotiger, disseminierter (chronischer fibröser peribronchitischer) Spitzentuberkulose.

Vorgeschichte. Der bei der Aufnahme (16. Mai 1914) 45 Jahre alte, bis dahin von Tuberkulosezeichen, ausser einer seit einem Jahre bemerkten Abnahme des Körpergewichtes, freie Kranke erkrankte am 4. Mai 1914 plötzlich mit hohem Fieber, Schüttelfrost, bellendem Husten, rechtsseitigen Bruststichen und mit starker Atemnot, Beschwerden, die sich hauptsächlich nachts geltend machten. Allmählich klangen diese Erscheinungen etwas ab.

Als der Kranke aufgenommen wurde, hatte er noch über starke Kurzatmigkeit, stechende rechtsseitige Brustschmerzen, über Kopfschmerzen und fast

trockenen Husten, über Appetitlosigkeit und grosse Mattigkeit zu klagen. Er fieberte noch hoch.

Befund. Der Kranke ist ein 1,57 m grosser, mittelkräftiger, magerer, blasser Mann in schlechtem Ernährungszustand. Hämoglobin nach Sahli 60%. Der normale, etwas breite Brustkorb lässt besonders vorn links oben die Rippen deutlich sehen. Die rechte Klavikula springt sehr wenig vor. Die Mohrenheimsche Grube ist rechts deutlich ausgeprägt. Klavikula und Akromion stehen rechts eine Spur tiefer als links. Die rechte Schulter weist geringere respiratorische Bewegungen als die linke auf. Die rechte Seite schleppt überhaupt bei der Atmung nach. Zwischen rechter und linker Thoraxhälfte besteht hinsichtlich des Umfanges eine in- und exspiratorische Differenz von je 2 cm (rechts 43/41, links 44/42 cm). Es besteht nirgends eine deutliche Einsenkung. Die Gelenkigkeit am sternalen Ansatz des 1. Rippenknorpels ist gering.

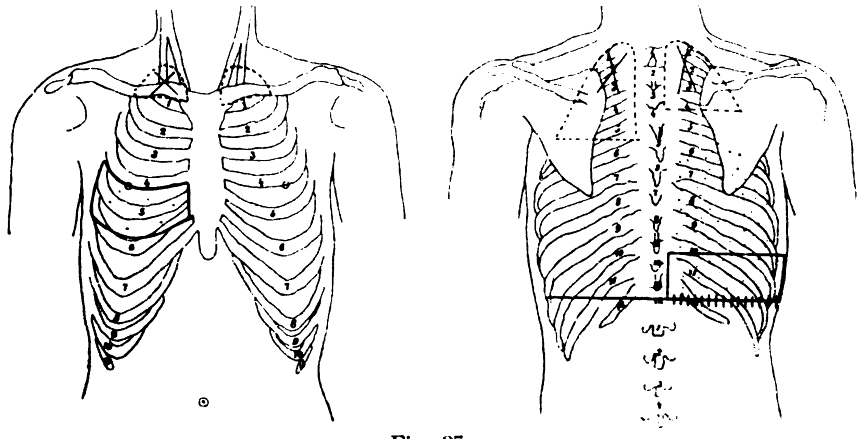


Fig. 37.

Fall XII: Aufnahmebefund.

Auf der vorderen Brustseite sind die Hautvenen beiderseits sichtbar, aber links stärker als rechts. Beim Valsalvaschen Versuch schwellen hauptsächlich die Venen oberhalb und — weniger — unterhalb der Klavikula beiderseits gleich stark an. Die Temporalvenen sind links weiter als rechts.

Leichte Schalldämpfung (Fig. 37) besteht über den Lungen vorn über beiden Spitzen, hinten links bis zum 4., rechts bis zum 3. Brustwirbel, ferner sehr stark rechts hinten unten vom 9. Dornfortsatz bis zur unteren Grenze (11. bis 12. Brustwirbeldornfortsatz). Die rechte Spitze steht etwas tiefer als die linke. Der Fremitus ist rechts hinten unten sehr verstärkt. Über den Spitzen ist vorn bis zur 2. Rippe verlängertes Exspirium, hinten verschärftes Atmungsgeräusch zu hören. Rechts hinten ist von der Mitte des Schulterblattes an bis unten hin Knisterrasseln wahrzunehmen. Im Sputum sind sehr viele Tuberkelbazillen. Die Pirquetsche Probe fällt positiv aus.

4 Tage später, am 20. Mai, findet sich vom 7. Brustwirbeldornfortsatz an Dämpfung und Knisterrasseln. Die Körpertemperatur hat in den ersten Tagen am häufigsten abends ihr Maximum (— 39,7° C rekt.). Die Pulszahl liegt zwischen 90 und 102, die Atemzahl ist gewöhnlich 24. Der

Zustand zeigt in der nächsten Zeit trotz gelegentlicher Pyramidongaben keine Neigung zur Besserung. Es werden im Gegenteil immer höhere Temperaturen erreicht (--40° C rekt.). Die Puls- und Atemzahl liegt auch meist höher. Die Schlaflosigkeit ist noch ebenso hochgradig, der Hustenreiz trotz Narkoticis noch sehr lästig.

Am 14. Juni 1914 wird mit den Bestrahlungen begonnen. Zuerst wird Neonlicht, später Bogenlicht verwandt. In der Zeit vom 13. Juni 1914 bis 22. August 1914 einschliesslich wird die rechte Thoraxhälfte des Kranken 66 mal mit einer mittleren Dauer von 39 Minuten bestrahlt.

Der physikalische Lungenbefund ist zu dieser Zeit folgender (Fig. 38): Die rechtsseitige Spitzendämpfung reicht vorn bis zur Mitte des 1. Interkostalraumes und vom oberen Rand der 2. zu dem der 4. Rippe; hinten bis zum 3. Proc. spin.; die untere intensive Dämpfung beginnt am 7. Dornfortsatz.

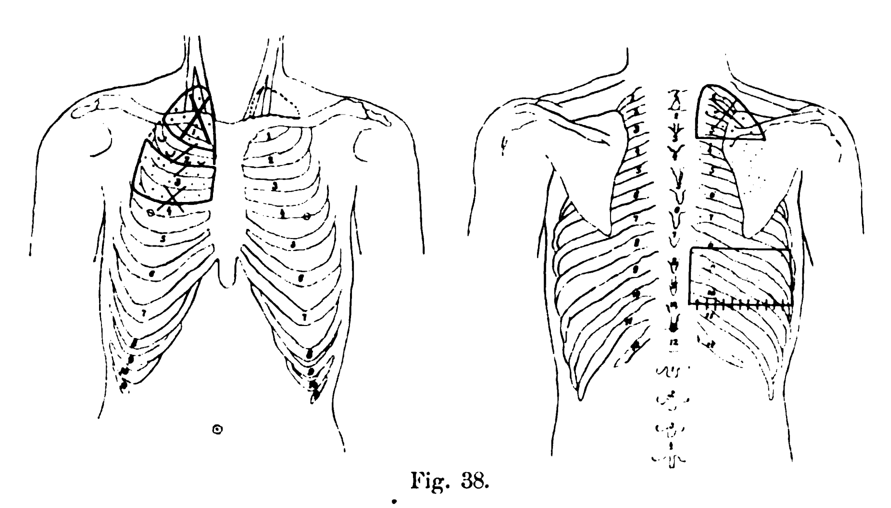


Fig. 38.

Fall XII: Befund beim Beginn der Bestrahlungen (Mitte Juni 1914).

Vorn werden über der rechten Spitze Bronchialatmen und feinblasige feuchte Rasselgeräusche wahrgenommen. Im 1. Interkostalraum ist das Atemgeräusch verschärft; Katarrh fehlt. Im 2. und 3. Interkostalraum sind In- und Exspirium verschärft; es ist hier sehr spärliches feinblasiges knackendes Rasseln bzw. Knistern zu hören.

Hinten ist über der rechten Spitze das Inspirium wenig verschärft, das Exspirium normal laut; es weist aber sehr spärliches feinblasiges Rasseln auf. Vom Schulterblattgrat an ist nach unten zu abnehmendes Knisterrasseln vorhanden. Der Zustand hat also an Ausdehnung zugenommen. Sowohl der Umfang des Unterlappenprozesses wie der Spitzenkatarrh hat sich vergrössert.

Das Röntgenbild vom 17. V. 1914 gibt folgenden Befund: Rechtes Lungenfeld kleiner und weniger durchlässig als das linke. Gleichstand der Claviculae. Rechts Interkostalräume verkleinert; Rippen steil abfallend. Rechte Spitze dunkel. Vom Hilus aus dichte Schattenzüge nach der Spitze zu. Starke Schattenverdichtung von der 4. Rippe (vorn) ab, vom 7. Brustwirbel an abwärts diffuse Verdichtung. Die Trachea verläuft in geradem Zuge auf der rechten

Hälfte der Wirbelsäule, ist aber nicht ausgebogen. Zwerchfellkuppe rechts in der Höhe des 8.—9. Brustwirbels.

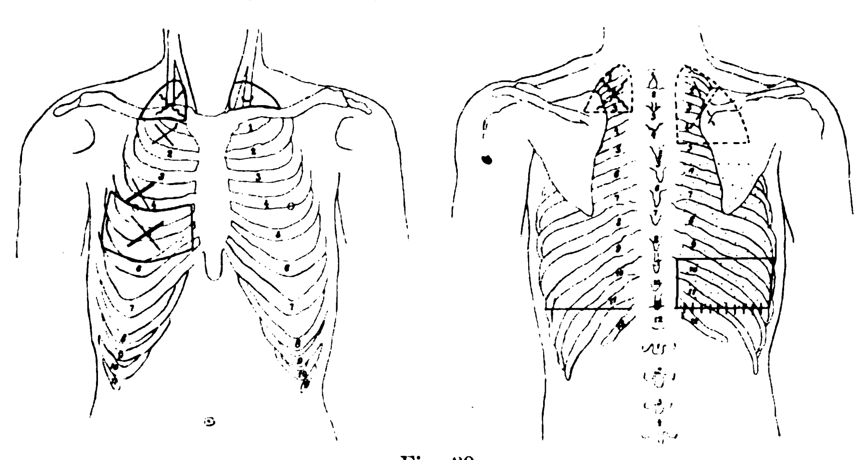


Fig. 39.

Fall XII: Endbefund (Ende Juli 1914).

In der Aufnahme vom 1. Bestrahlungstage zeigt sich dasselbe; nur ist der Spitzenschatten noch dichter. Man sieht ferner kleinknotige Einlagerungen im 1. Interkostalraum. Ein sehr dichter diffuser Schattenherd mit eben sicht-

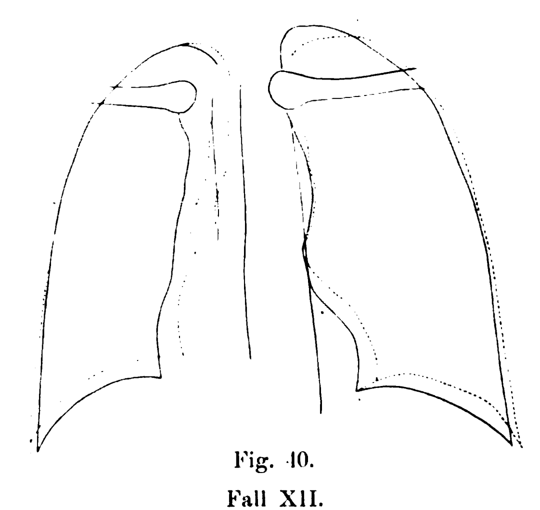


Fig. 40.

Fall XII.

Befund am 17. Mai 1914.

····· Befund am 21. Juli 1914.

baren, eingelagerten, grossknotigen, runden Herden beginnt von der Höhe des 7. Brustwirbels an. Der Zwerchfellstand hat sich nicht verändert.

Der physikalische Befund war Ende Juli 1914, 1 Monat vor der Entlassung, folgender (Fig. 39): Vorn rechts besteht Dämpfung über der

Krankheitstag

Tageszeit

A. P. W.

90 190 42,0
180
80 170 41,0
160
70 150 40,0
140
60 130 39,0
120
50 110 38,0
100
40 90 37,0
80
30 70 36,0
60
20 50 35,0
40
10 30 34,0

1.VI.14 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20.

21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 1.VII.14 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12.



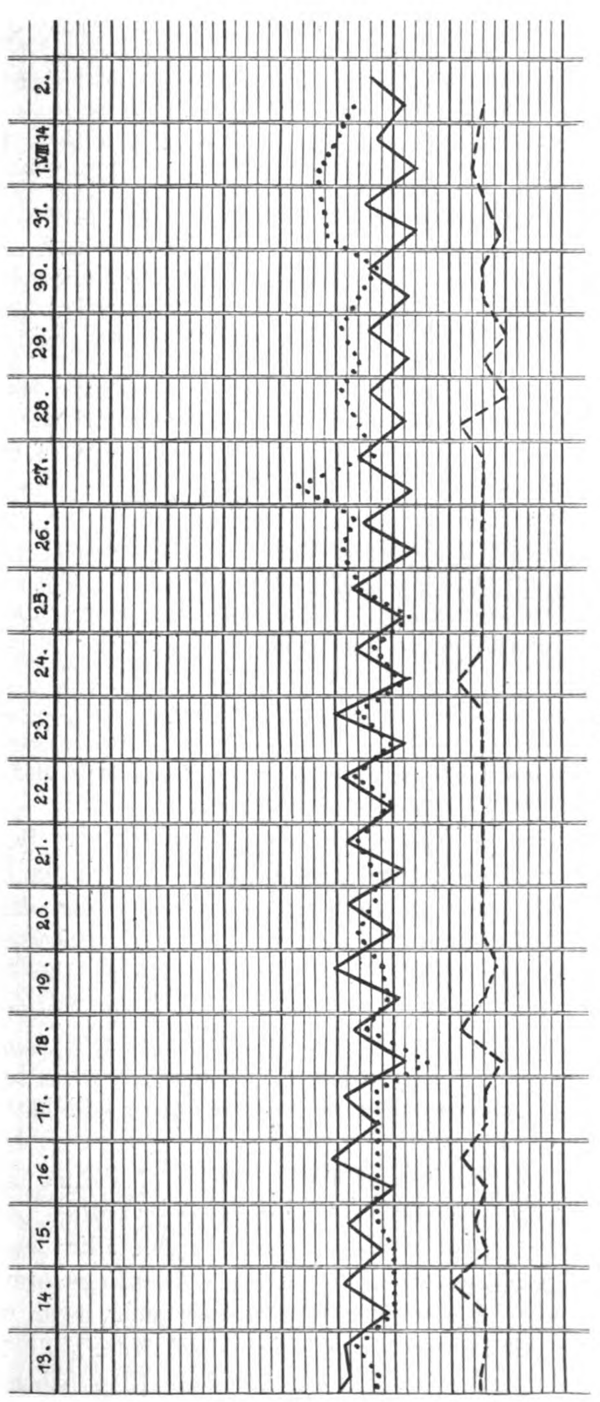


Fig. 41.

Temperaturkurve von Fall XII.

Die Kurve zeigt stetigen Temperaturabfall, besonders nach Einleitung der Bogenlichtbestrahlung.

Lungenspitze, die 2 cm weit über das Schlüsselbein hinausreicht. Unten besteht Dämpfung vom unteren Rand der 4. Rippe an. Links ist über der Spitze, die $1\frac{1}{2}$ cm über die Klavikula hinausgeht, der Klopfschall gedämpft.

Hinten rechts besteht eine geringe Dämpfung vom 1. Proc. spin. thor. bis zur Mitte zwischen 3. und 4. Proc. spin. thor. Weiter unten ist vom oberen Rand des 9. Proc. spin. thor. an intensive Schalldämpfung vorhanden. Links ist eine geringe Schallverkürzung vom oberen Rand des 1. Proc. spin. thor. bis zum unteren des 2. Brustwirbeldornfortsatzes vorhanden. Die untere Lungengrenze steht in der Höhe des 11. Brustwirbeldornfortsatzes. Der Fremitus ist rechts hinten viel stärker als links. Vorn ist rechts über der Lungenspitze rauhes Inspirium und verlängertes Exspirium, von der rechten Klavikula bis zur Mitte des 2. Interskapularraumes verschärftes Inspirium, weiter abwärts bronchiales Inspirium und normales Exspirium zu hören. Vorn links wird über der Spitze auf der Höhe des Inspiriums selten ein knackendes Nebengeräusch gefunden. Hinten rechts ist das Atmen über der Spitze bis zum 2. Proc. spin. thor. abgeschwächt. Vom 5. Brustwirbeldornfortsatz an bis unten hin ist besonders im unteren Teil noch sehr reichlich Knisterrasseln im Inspirium zu hören. Das Exspirationsgeräusch ist kaum zu hören.

Während der Bestrahlung hat sich also der Umfang der oberen unsicheren Dämpfungsfelder links verringert, rechts um eine Spur vergrössert. Vom Spitzenkatarrh ist links nur noch eine Spur trockenen Katarrhs vorhanden. Die auskultatorischen Erscheinungen über dem rechten Unterlappen sind ebenfalls sowohl vorn wie hinten verringert zu hören.

Eine Punktion, die rechts hinten unten in der Skapularlinie vorgenommen wird, fördert sehr zahlreiche verfettete und stark pigmentierte Alveolarepithelien und Endothelien, Erythrozyten und zahlreiche freie Fettzellen zutage. Man fühlt beim Einstich den Widerstand einer starken Schwarte.

Das Röntgenbild (21. Juli 1914) weist den früheren Befund auf: einen ausserordentlich dichten rechtsseitigen Herd von der Höhe des 7. Brustwirbels an abwärts. Es handelt sich um eine diffuse Verdichtung ohne Differenzierung und mit jetzt sehr scharfer Abgrenzung nach oben. Die rechte Spitze ist etwas heller. Die kleinknotigen Herdchen sind im 1. Interkostalraum bis zur Peripherie hin deutlich sichtbar. Röntgenologisch hat sich also eine stärkere Verdichtung mit schärferer Abgrenzung der ganzen rechten Lunge herausgebildet. Das vorher verkleinerte rechte Lungenfeld hat sich wieder ausgedehnt (s. Fig. 40).

Ergebnis der Bestrahlung: Das Allgemeinbefinden ist bei der Entlassung (20. August 1914) wesentlich besser. Der Kranke, der früher stets bettlägerig und sehr hinfällig gewesen ist, kann nun auf sein und spazieren gehen. Allerdings ermüdet er noch bald. Schweres Krankheitsgefühl besteht nicht mehr, wohl noch eine gewisse Schlappheit der Glieder. Seit Mitte Juli 1914 besteht keine Kurzatmigkeit mehr. Am 25. Juli 1914 haben die

Nachtschweisse aufgehört. Die frühere Neigung zu Nasenbluten hat sich verloren. Die Finger weisen eine Andeutung von Trommelschlegelfingern auf. Ab und zu — gewöhnlich morgens früh — besteht noch etwas Husten, der aber nicht lästig fällt. Ende Juli dagegen wurde noch geballter, münzenförmiger, rein eitriger, grasgrüner, bzw. grauer Auswurf entleert. Auch kleine linsenförmige Teile wurden damals expektoriert. Der Auswurf ging immer leicht heraus. Bei der Entlassung wird nur noch selten ausgeworfen. Der Bazillenbefund war noch ein Monat vor der Entlassung stark positiv; es waren noch bis zu 50 Bazillen und mehr im Gesichtsfeld zu finden.

Die Atemzahl beträgt bei der Entlassung 20—24 Züge. Der Puls ist noch etwas hoch. Die Temperatur, die bei Beginn der Bestrahlung noch die Neigung zu weiterem Anstieg erkennen liess, und noch an den Bestrahlungstagen bis 39,4° C (rekt.) sich erhob, ging, besonders seit der Aufnahme der Bogenlichtbestrahlungen (Fig. 41), auf ganz normale Werte herunter. Nur einmal noch wurde im letzten Monat vor der Entlassung eine abendliche Rektaltemperatur von 37,7° C erreicht.

Der Hämoglobingehalt des Blutes war bereits einen Monat vor der Entlassung um 10% gestiegen.

XIII. Hauptsächlich rechtsseitige homogenherdige Lungentuberkulose.

Vorgeschichte. Der Kranke, ein Bauarbeiter, der hereditär belastet ist, wurde wegen Lungentuberkulose vom Militär entlassen. Im Alter von 29 Jahren stellten sich bei ihm stärkere Zeichen einer tuberkulösen Lungenerkrankung ein: leichte Ermüdbarkeit, Kurzatmigkeit, Schmerzen beim Atmen. Viermaliger monatelanger Aufenthalt in Heilstätten und Krankenhäusern besserte den Zustand nicht wesentlich. Bei der Aufnahme am 2. Januar 1914 hat der Kranke noch über grosse Mattigkeit, schmerzhaften Husten und Auswurf und hauptsächlich rechtsseitige Brustschmerzen zu klagen.

Befund. Der Ernährungszustand des 31 Jahre alten, 1,65 m grossen, blassen Mannes ist schlecht. Das Gewicht beträgt 59 kg. Hämoglobin (Sahli) 78%. Die Pirquetprobe ist positiv.

Der Brustkorb ist flach, aber gut — und beiderseits ziemlich gleich — lüftbar (Exspiration 89, Inspiration 93 cm); die Oberschlüsselbeingruben sind rechts wie links, besonders aber rechts, eingesunken. Beide Schultern stehen gleich hoch.

Die Lungenspitzen reichen gleich weit hinauf. Rechts — und etwas weniger links — besteht Spitzendämpfung. Beide Spitzen weisen vorn Verschärfung des Atemgeräusches und mässig zahlreiche kleinblasige Rasselgeräusche, hinten verschärftes Atemgeräusch und weiter unten auch brummende Nebengeräusche auf. Rechts hinten oben nähert sich das Atemgeräusch bron-



chialem. Bei der Aufnahme ist die Temperatur normal, Puls 78—84, Resp. 20—21.

Im Röntgenbild vom 5. Januar 1914 ist über dem unteren Skapulaabschnitt ungefähr in der Höhe der 1.—3. vorderen rechten Rippe ein rundlicher, aus grossen Knoten zusammengesetzter Schattenherd in das periphere rechte Lungenfeld eingelagert zu sehen.

In der Folge verschlechtert sich während der $1^1/_2$ Monate währenden Beobachtungszeit der Zustand. Körpertemperatur, Puls- und Atemzahl steigen an. Trotz Pyramidon bleibt die Temperatur fieberhaft. Ständig werden vor Einleitung der Bestrahlungen und noch an den ersten Bestrahlungstagen Abendtemperaturen bis 38,0° C, morgens höhere Temperaturen bis 38,3° C beobachtet. Die Pulszahl bewegt sich zwischen 85 und 112 Pulsen. Die Atemzahl liegt ebenso hoch wie früher. Die Menge des geballt-eitrigen Auswurfs geht an manchen Tagen bis auf 40 ccm herauf, nie unter 10 ccm

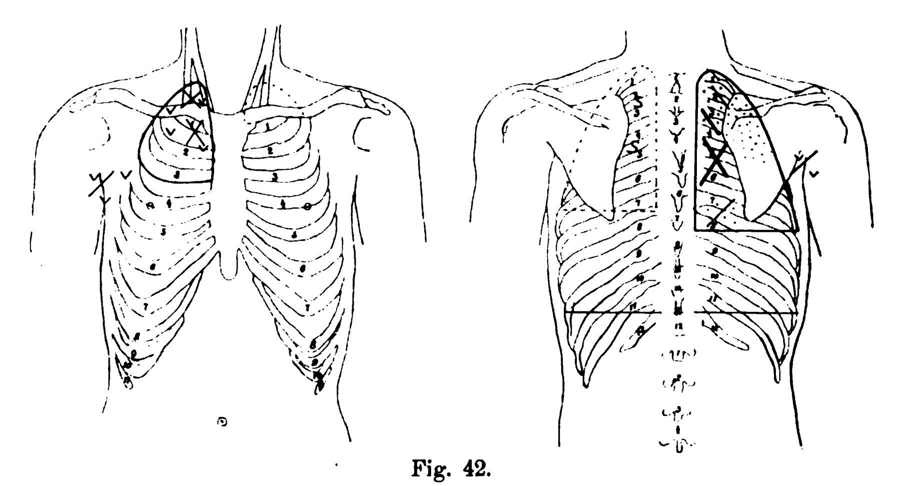


Fig. 42.

Fall XIII: Befund beim Beginn der Bestrahlungen (Mitte Februar 1914).

herunter. Es tritt Blut im Auswurf auf. Der Husten führt trotz Kodeingaben ab und zu zu Erbrechen. Kreosot erweist sich ohne jede Wirkung.

Bei der Aufnahme der Bestrahlungen besteht (Fig. 42) Oberlappendämpfung vorn rechts bis zum unteren Rand der 3. Rippe, hinten rechts bis zur Höhe des 7. Dornfortsatzes.

Vorn wird über der rechten Spitze das Atemgeräusch fast bronchial gefunden und spärlich Giemen gehört. Im ersten Interkostalraum ist das Atemgeräusch weniger scharf. Es finden sich dort sehr spärliche trockene Rasselgeräusche. Hinten ist über der Spitze das Exspirium verschärft und verlängert. Während des Inspiriums lassen sich spärliche feinblasige Rasselgeräusche wahrnehmen. In der Höhe des rechten Schulterblattgrats sind die inspiratorischen Rasselgeräusche zahlreicher; das Exspirium ist bronchial. In der Mitte des rechten Interskapularraumes herrscht Bronchialatmen. Man hört hier ziemlich zahlreiche knisternde Rasselgeräusche. In der Höhe des 7. Dornfortsatzes ist das Inspirium verschärft, das Exspirium verlängert, aber nicht verschärft; am Ende des Exspiriums werden hier sehr spärliche Rasselgeräusche

gehört. Über der linken Spitze wird — bis in den linken Zwischenschulterblattwinkel hinein — holperiges Inspirium wahrgenommen. Über der rechten Achselhöhle wird ab und zu Giemen vernommen. Das Inspirium ist verschärft. Der physikalische Befund hat sich also wesentlich verschlechtert.

Einen Monat nach der ersten Röntgenaufnahme sieht man im direkten Anschluss an den rechten Hilus etwas oberhalb der Mitte des rechten Lungenfeldes quer durch dieses ein homogenes Schattenband hindurchziehen, das sowohl nach oben strangförmige Ausläufer nach der Spitze, wie nach unten aussen hin Verdichtungszüge aussendet. Der vorher periphere Herd hat sich also nach dem Mittelschatten zu ausgedehnt.

Bestrahlungstechnik. Der Kranke wird in der Zeit vom 19. Februar 1914 bis zum 8. März einschliesslich und vom 16. März bis zum 6. Mai 1914 einschliesslich 66 mal mit einer durchschnittlichen Dauer von 40 Minuten bestrahlt.

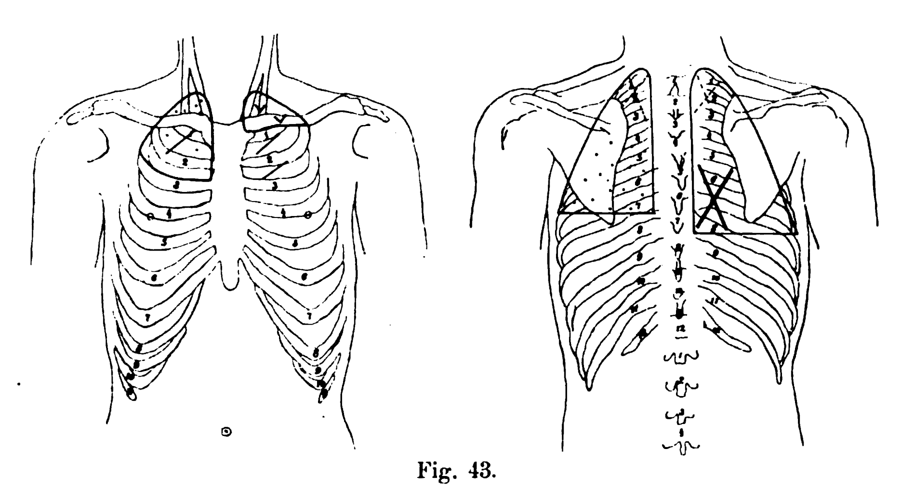


Fig. 43.

Fall XIII: Befund Mitte März 1914.

Ergebnis. Nach 14 tägiger Bestrahlung sind die Rasselgeräusche rechts hinten auf den unteren Abschnitt des Interskapularraumes beschränkt; rechts vorn sind sie noch bis zur 3. Rippe auffindbar. 14 Tage später (Fig. 43) fehlen die Rasselgeräusche rechts hinten vollkommen; rechts vorn sind sie weniger zahlreich und weniger ausgedehnt zu hören. Links oben ist der Befund an Nebengeräuschen im wesentlichen noch derselbe.

Der Kranke wird auf Wunsch auf eine Woche entlassen, dann aber wieder in Behandlung genommen. Vom 10. April 1914 an bleibt die Temperatur völlig normal. Der Allgemeinzustand entspricht dem guten Befinden. Das Aussehen ist besser. Die Dyspnoe hat sich vollkommen verloren. Der Appetit ist wesentlich gebessert.

Vorn rechts werden Mitte April 1914 (Fig. 44) über der Spitze noch auf der Höhe des Inspiriums giemende Geräusche gehört. Das Exspirium ist hier verlängert und verschärft. Im 1. rechten Interkostalraum ist zwischen Brustbein und rechter Mammillarlinie das Exspirium noch verlängert, aber nicht mehr verschärft; ausserhalb ist das Atemgeräusch völlig normal. Im 2. rechten Interkostalraum besteht dicht neben dem Sternum ebenfalls noch verlängertes Exspirium, im 3. Interkostalraum und über der rechten Achselgrube verschärftes Inspirium. Hinten ist an der rechten und linken Spitze das Exspirium verlängert, sonst normal. Katarrh besteht auch hier nicht.

Bald darauf sind überhaupt keine katarrhalischen Nebengeräusche mehr über der Lunge zu finden. Über der rechten Spitze ist das

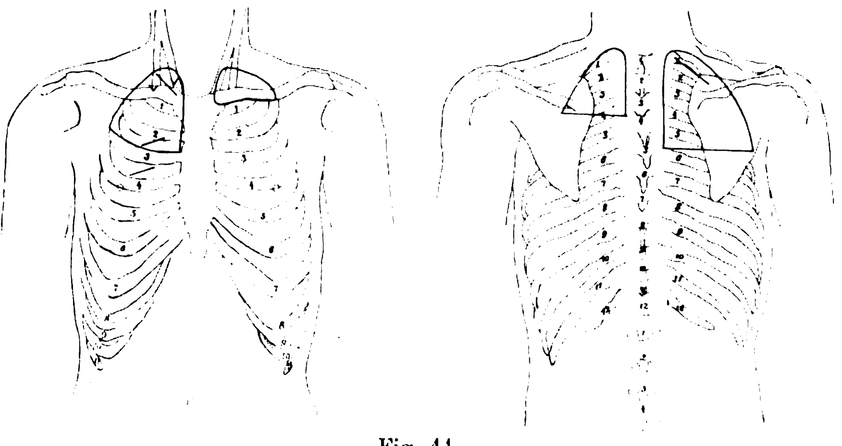


Fig. 44.

Fall XIII: Befund 3 Wochen vor der Entlassung (Mitte April 1914).

Exspirium vorn wie hinten verlängert und verschärft, im 1. rechten vorderen Interkostalraum ist das Exspirium verlängert, im übrigen aber normal.

Bei der Entlassung hat der Kranke 27 fieberfreie Tage hinter sich. Die Morgentemperatur bewegt sich zwischen 36,4⁰ C und 36,8⁰ C, die Abendtemperatur zwischen 37,1 und 37,4⁰ C (rektal), die Pulszahl zwischen 78 und 96 Pulsen. Die Atemzahl beträgt gewöhnlich 12 Atemzüge pro Minute. Auswurf wird nicht mehr entleert. In der vorletzten Woche hat die tägliche Auswurfmenge nie über drei Sputumballen betragen. Das Körpergewicht hat von 59 auf 61 kg zugenommen. Der Kranke ist wieder voll arbeitsfähig.

XIV. Fibröse, kavernöse Tuberkulose der rechten, geringe Tuberkulose der linken Lunge. Kehlkopftuberkulose.

Vorgeschichte. Der Kranke, ein hereditär belasteter, bei der Aufnahme (10. November 1914) 38 Jahre alter Maurer, erkrankte im Frühjahr 1913

mit Bluthusten, der sich von da an, allmählich weniger, alle paar Monate einstellte. Dazu traten tuberkulöse Allgemeinerscheinungen und Kurzatmigkeit auf. Anfang September 1914 wurde die Stimme heiser. Von September bis Dezember 1914 nahm das Gewicht merklich ab. Seit Ende Oktober 1914 wurde raschere Ermüdbarkeit beobachtet. November 1914 traten Fieber (— 38,2 axill.) und Nachtschweisse, Schlaflosigkeit und reichlicher Auswurf auf. Zeitweise bestanden Leibschmerzen; Neigung zu Durchfällen oder Obstipation wurden jedoch nicht beobachtet.

Bei der Aufnahme (10. November 1914) belästigt den Kranken öfters ein heftiges Gefühl von Brustbeklemmung. Der Kranke fühlt sich, besonders morgens, sehr matt. Der Husten ist mit Brustschmerzen und oft mit Erbrechen verbunden. Abends, weniger nachts, pflegt er am stärksten zu sein. Mitunter wird sehr hoher, klingender Husten und exspiratorisches Keuchen wahrgenommen. Der Auswurf kommt morgens leicht heraus, den Tag über ist die Expektoration

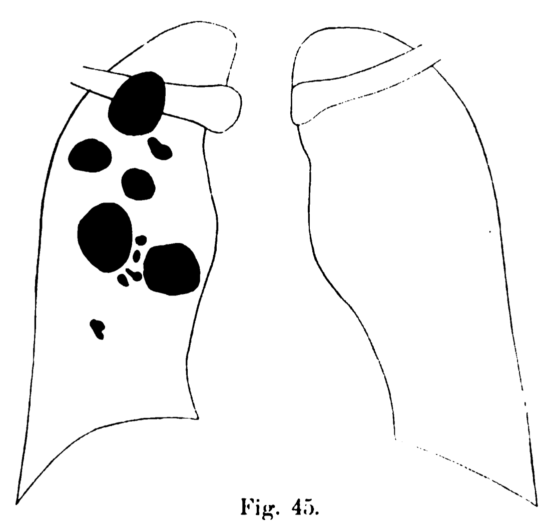


Fig. 45.

Fall XIV: Hohlräume im rechten Lungenfeld.

öfters erschwert. Der Auswurf ist schleimig-eitrig, zeitweise rein eitrig, geballt. Auch käsige kleine Bröckel werden herausbefördert. Angeblich hat der Auswurf in letzter Zeit üblen fauligen Geruch.

Befund. Es handelt sich um einen mittelkräftigen, mageren blassen Menschen, der sich in leidlichem Ernährungszustand befindet. Der Thorax ist normal gebaut, nur an der oberen Apertur etwas verengt. Rechts vorn in der Höhe des 1.—2. Interkostalraumes ist der Brustkorb wenig eingesunken. Die rechte Seite schleppt bei der Atmung nach. Die Klavikeln springen vor. Die rechte Supraklavikulargrube ist etwas tiefer als die linke. Von Thoraxmuskeln ist der Sternokleidomastoideus rechts etwas rigider und bei der Palpation resistenter als normal, der Trapezius und Supraspinatus links. Die abendlichen Temperaturen gehen, bei normalen Morgentemperaturen, bis 37,8; der Puls liegt bei 96—112 an den 3 ersten Tagen. Der Kranke wird bei der Aufnahme nicht von mir selbst untersucht.

Die Röntgenaufnahme vom 16. XI. 1914 zeigt eine starke Verdunkelung und Verkleinerung des rechten Spitzenfeldes, eine intensive Verstärkung und Verdickung der rechtsseitigen Lungenzeichnung mit Einlagerung mehrerer etwa walnussgrosser Hohlräume in das subklavikulare Lungenfeld (Fig. 45). Auf der linken Seite ist eine deutliche Verdickung und Verdunkelung der vom Hilus abwärtsziehenden Züge vorhanden. Die linke Spitze ist nur leicht beschattet. Das linke Lungenfeld besitzt eine peribronchitische Zeichnung, die hier eine stärkere allgemeine Verdunkelung als auf der anderen Seite verursacht. Zeichen von bronchiektatischen Zerfallsprozessen fehlen hier.

Der Zustand verschlechtert sich während der 5 wöchigen Beobachtungszeit eher als dass er sich bessert. Die Abendtemperatur erreicht kurz vor Einleitung der Bestrahlungen maximal 38,2° C. Die Pulszahl bewegt sich noch zwischen 96 und 104 Pulsen.

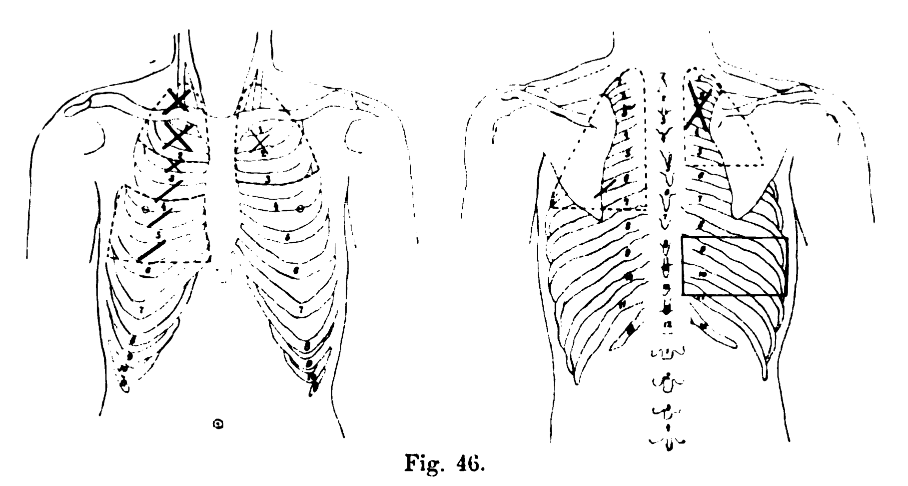


Fig. 46.

Fall XIV: Befund Mitte Februar 1915.

Bestrahlung. Am 19. Dezember 1914 wird mit den Bestrahlungen begonnen. Bis zum 1. Mai 1915 wird der Brustkorb des Kranken 88 mal mit einer durchschnittlichen Bestrahlungsdauer von 32 Minuten mit Bogenlicht belichtet. Der Kehlkopf wird nicht bestrahlt.

Ergebnis. Bei einer Untersuchung am 12. II. 1915 wird der folgende Lungenbefund erhoben (Fig. 46):

Perkussorisch: Vorn rechts: Es ist eine geringe Dämpfung über dem Oberlappen bis zum unteren Rand der 2. Rippe nachzuweisen. Nach unten zu ist Tympanie, vom oberen Rand der 4. Rippe an leichte Schalldämpfung bis unten hin vorhanden. Links findet sich geringgradige Dämpfung über dem Oberlappen bis zum unteren Rand der 3. Rippe.

Hinten rechts ist über dem Oberlappen bis zur Höhe des 4. Proc. spin. thor. der Schall gedämpft. Eine intensivere Dämpfung reicht vom 7.—8. Proc. spin. thor. an bis unten. Links ist über dem Oberlappen bis zur Höhe des 6. Proc. spin. thor. der Klopfschall gedämpft. Der Fremitus ist rechts hinten oben verstärkt.

Auskultatorisch findet sich vorn rechts folgendes: Über der Spitze und in den 4 ersten Interkostalräumen ist Bronchialatmen zu hören. Während über der Spitze das Exspirium verlängert und auch bronchial ist, ist im 2. Interkostalraum das Exspirium noch verlängert, aber im übrigen normal. In den beiden nächsten Interkostalräumen ist das Exspirium ganz normal; katarrhalische Nebengeräusche fehlen. Links ist über der Spitze normales Inspirium und verlängertes Exspirium, im 1. Interkostalraum verschärftes Inspirium und verlängertes Exspirium, im 2. Interkostalraum sakkadiertes Inspirium und verlängertes Exspirium wahrzunehmen.

Hinten rechts: Über der gedämpften Partie Bronchialatmen, verlängertes Exspirium, sonst normales Atmen. Links: Über der Spitze bis zum 3. Proc. spin. thor. verlängertes Exspirium. Sehr spärliche knackende Nebengeräusche am Ende des Exspiriums. Von der Spina scapulae bis zur Mitte zwischen 5. und 6. Proc. spin. thor. unreines Inspirium und verlängertes Exspirium.

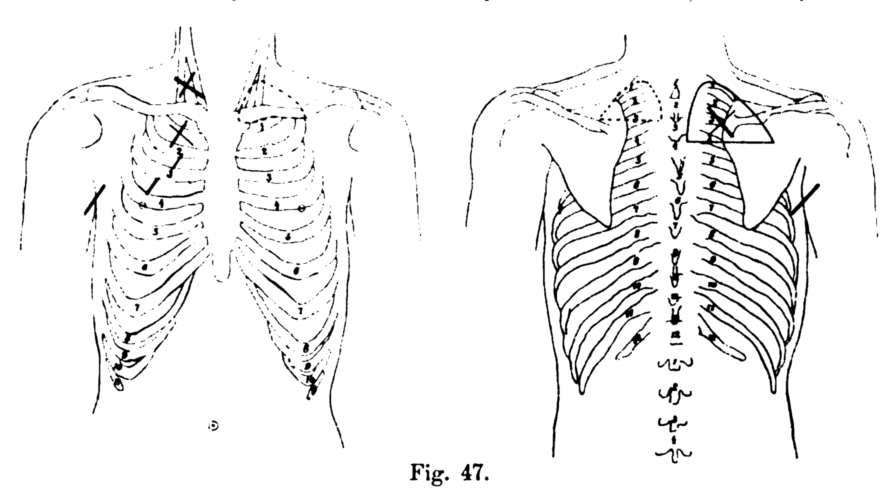


Fig. 47.

Fall XIV: Befund Ende März 1915.

Weiter abwärts bis zur Höhe des 7. Proc. spin. thor. etwas verschärftes Inspirium, normales Exspirium.

Es sind also keine deutlichen katarrhalischen Erscheinungen mehr vorhanden ausser gelegentlichem Knacken über der linken Spitze. Schrumpfungstendenz macht sich an der Verlagerung des Kehlkopfes bemerkbar.

Die Besserung des physikalischen Befundes schreitet in der Folge weiter fort. Sechs Wochen später, Ende März 1915, sind die Dämpfungsfelder (s. Fig. 47) verkleinert. Das Atemgeräusch ist rechts bronchial; es ist nicht mehr von Nebengeräuschen begleitet. Auswurf fehlt; geringer Husten ist nur morgens noch vorhanden. Mitte Februar 1915 bereits fehlen die Nachtschweisse, auch die Dyspnoe hat sich verloren. Das Röntgenbild vom 23. III. 1915 zeigt ausser einer deutlichen rechtsseitigen Spitzen-

aufhellung eine Aufhellung des ganzen rechten Lungenfeldes überhaupt und eine Verkleinerung der Schattenbildungen.

Endbefund. Das Gewicht hat seit der Bestrahlung bis Mitte Februar bereits wieder um 2 kg (auf 65,5 kg) zugenommen. Nachtschweisse fehlen jetzt. Die Dyspnoe hat sich verloren. Der Husten ist viel weniger geworden. Die Temperatur, die früher, vor Weihnachten 1914, bis 38,2° (axillar) stieg, beträgt im Februar maximal 37,3° C. Während der Bestrahlungszeit tritt nur noch am 13. Bestrahlungstage abends Temperatur von 37,6, am 17., 35., und 43. Tage bis 37,5 (axillar) maximal auf. Seit dem 44. Bestrahlungstage hält sich die Abendtemperatur unter 37,2. Typus inversus, der vor der Bestrahlung ab und zu beobachtet wurde, tritt nach der Einleitung der Bestrahlungstherapie nie mehr auf. Die Pulszahl beträgt bei der Entlassung im Mittel 95. Der Kranke ist bei der Entlassung voll arbeitsfähig.

XV. Hauptsächlich rechtsseitige, homogenherdige Lungentuberkulose mit sehr reichlicher fötider Sputumsekretion.

Vorgeschichte. Bei dem hereditär belasteten, bei der Aufnahme (4. November 1914) 31 Jahre alten Kranken, einem Gemüsehändler, traten die ersten deutlichen Zeichen einer Tuberkulose als „Lungen- und Rippenfellentzündung" im Jahre 1908, im Alter von 25 Jahren, auf. Im September 1914 machten sich rechtsseitige Brustschmerzen, Husten und besonders sehr reichlicher, übelriechender Auswurf unangenehm bemerkbar. Angeblich hat das Gewicht im Monat Oktober um 8 kg abgenommen.

Befund. Anfang November 1914 besteht hauptsächlich morgend- und abendlicher Husten, der sehr viel Auswurf entleert. Besonders leicht tritt der Husten beim Vornüberneigen auf. Nachts ist er gewöhnlich so stark, dass er dem Kranken die Nachtruhe raubt. Das Sputum setzt sich zu 3 Schichten ab und riecht sehr fötide. Es sind hartnäckige Schlaflosigkeit, grosses Mattigkeitsgefühl und ferner auch seit Beginn der Erkrankung Übererregbarkeit, Minderung der geistigen Arbeitsfähigkeit, Kurzatmigkeit und leichtes Herzklopfen vorhanden. Die tägliche Auswurfmenge beträgt in der Beobachtungszeit in der Klinik bis zu 300 ccm pro Tag; nur äusserst selten fällt sie auf 80 ccm und nur einmal auf 70 ccm ab. An den grossen Sputummengen ändert weder Terpentininhalation noch eine Durstkur noch eine über einen Monat dauernde Heissluftbehandlung etwas. Am 25. und 26. November enthält der Auswurf Blut. Ferner tritt am 26. Dezember 1914 eine Hämoptoe auf.

Der Kranke ist ein mittelkräftiger, etwas schlaffer Mann in leidlichem Ernährungszustand. Die Mandibulargegend ist etwas eingefallen. Haut und Schleimhäute sind blass. Es ist „runder Rücken" mit der Konvexität im oberen Brustteil der Wirbelsäule vorhanden. Das Fazialiszeichen ist positiv. An der linken Halsseite sind Narben von tuberkulösen Drüsen sichtbar. Trommelschlegelfinger fehlen. Der Thorax ist in geringem Grade rachitisch deformiert und paralytisch; besonders rechts oben vorn ist er flach. Die obere Thoraxapertur erscheint rechts etwas verengt. Die rechte Klavikula springt ein wenig



vor der linken vor. Sie steht auch tiefer, desgleichen das rechte Akromion. Bei mässig tiefer Einatmung bewegt sich das rechte Akromion deutlich weniger gut als das linke. Beiderseits sind deutliche Mohrenheimsche Gruben vorhanden. Die Interkostalräume sind relativ eng. Beim Armheben und -senken fühlt man deutliches Skapularknacken, und zwar links etwas besser als rechts. Die respiratorische Thoraxdehnung ist rechts sehr gering.

Hinten rechts (Fig. 48) besteht geringgradige Schalldämpfung etwa von der Spina scapulae ab. In der rechten Axilla ist die Dämpfung sehr intensiv. Über der ganzen Lunge sind, rechts mehr als links, zahlreiche feuchte Rasselgeräusche vorhanden, die besonders rechts unten, in der rechten Achselhöhle und rechts vorn zahlreicher, grossblasig und zum Teil klingend sind. Das Atemgeräusch ist durch die Rasselgeräusche grösstenteils überdeckt.

Das Aufnahme-Röntgenbild (November 1914) zeigt links eine geringgradige homogene Beschattung in der Höhe der 1.—5. vorderen Rippen, rechts

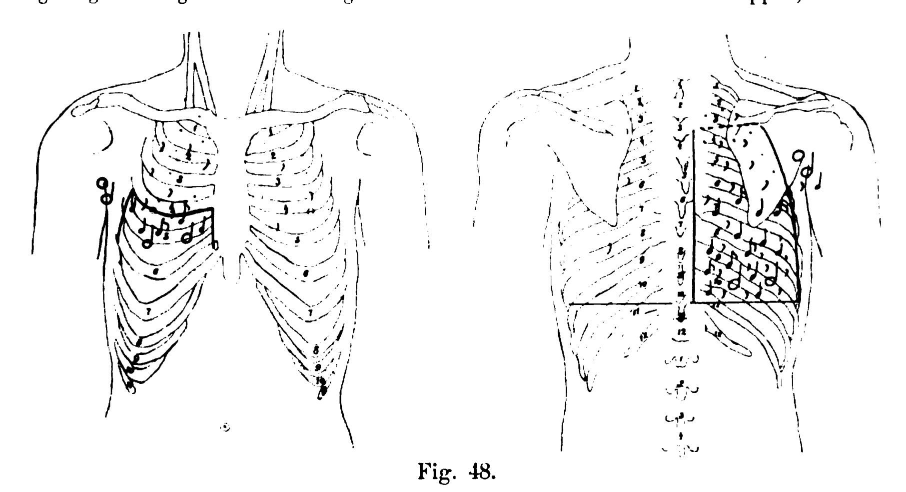


Fig. 48.

Fall XV: Aufnahmebefund (Anfang November 1914).

eine homogene Verdunkelung der Spitze, in der Höhe des 2. und 3. rechten vorderen Interkostalraumes Verstärkung der Lungenzeichnung, weiter abwärts, mit unregelmässiger Linie zwischen der 3. und 4. vorderen Rippe abgegrenzt, starke, fast gleichmässige Schattenbildung.

Die Körpertemperaturen sind unregelmässig. Am Aufnahmetage erreicht die Temperatur 38,9° C, an den folgenden Tagen bleibt sie unterhalb dieses Wertes, steigt aber öfters noch bis 38,0° an. Mitte Dezember geht sie noch bis 39,1° hinauf, und oft liegt die Morgentemperatur höher als die Abendtemperatur. Die Pulszahl liegt in der Regel bei 88 Pulsen pro Minute. Das Körpergewicht hält sich auf gleicher Höhe (66,6 kg). Da die bisherigen Mittel: Hydrotherapie, Terpentininhalation, Heissluft, Durstkur versagen, wird die Bestrahlung versucht.

Bestrahlung. Der Kranke wird vom 4. Januar 1915 an mit der Bogenlampe bestrahlt, mit einer mittleren täglichen Bestrahlungsdauer von 31 Minuten. Im ganzen fallen in die Zeit vom 4. Januar bis 15. Mai 1915 (132 Tage) 90 Belichtungen.

Ergebnis. Mitte Februar 1915 haben die katarrhalischen Nebengeräusche bereits merklich nachgelassen.

Rechts vorn ist über dem Oberlappen etwas verschärftes Inspirium und verlängertes Exspirium zu hören, über der gedämpften Partie kein Katarrh mehr zu finden.

Hinten rechts wird über der Lungenspitze etwas verschärftes und verlängertes Exspirium wahrgenommen. Über der Dämpfung sind hier noch mässig reichliche inspiratorische kleinblasige Rasselgeräusche vorhanden. Links fehlt der Katarrh.

Ende März 1915 (Fig. 49) beginnt das hintere Dämpfungsfeld erst am 7. Proc. spin. thor. Vorn ist rechts über der Spitze und im 3. Interkostalraum das Inspirium verschärft, im 1. und 2. Interkostalraum ist das Inspirium

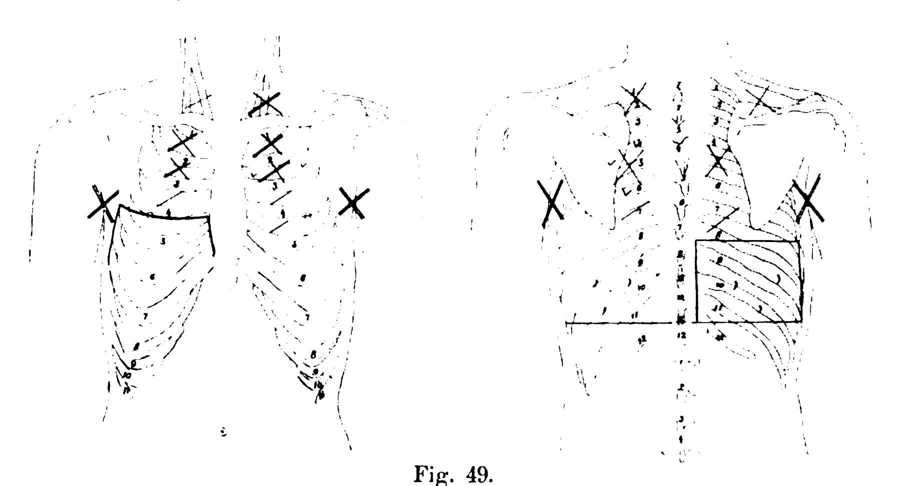


Fig. 49.

Fall XV: Befund Ende März 1915.

bronchial, das Exspirium verschärft. Links vorn ist über der Lungenspitze und im 1. und 2. Interkostalraum dasselbe vorhanden, im 3. und 4. Interkostalraum ist nur verschärftes Inspirium zu finden. Im 1. linken Interkostalraum ist eine Spur Giemen zu hören. Hinten ist rechts oben bis zum unteren Winkel der Skapula das Atemgeräusch verschärft. Über der Unterlappendämpfung ist während des Inspiriums spärlich mittelgrossblasiges Rasseln wahrzunehmen. Links wird von der Spitze bis zum unteren Winkel der Skapula verschärftes Atmen und ganz vereinzelt Giemen, unten ein wenig mittelgrossblasiges Rasseln während des Inspiriums, und zwar links etwas mehr als rechts, gefunden. Über beiden Achselhöhlen ist das Atemgeräusch bronchial.

Es bestehen also nur noch sehr geringe Erscheinungen eines Bronchialkatarrhs. Mitte April 1915 sind rechts hinten nur einige Rhonchi zu finden.

Im Röntgenbild vom 25. Februar 1915 ist die Schattenbildung in der Höhe des 1. und 2. Interkostalraums heller; die

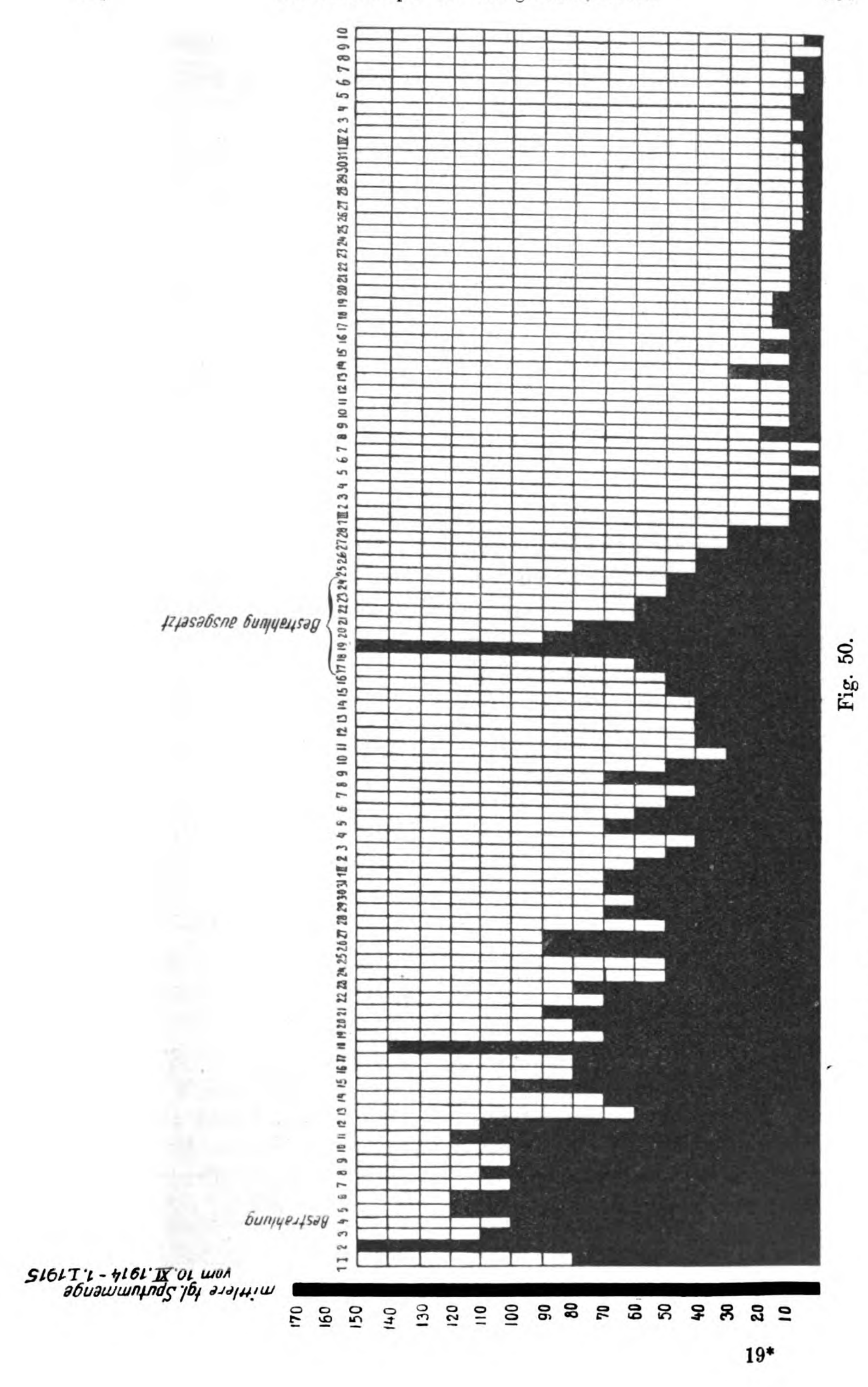


Fig. 50.

Fall XV: Kurve der täglichen Auswurfmenge während der Bestrahlung.

rechte Spitze ist nicht mehr beschattet. Die Grenze der rechtsseitigen unteren Dämpfung beginnt fast einen Interkostalraum tiefer. Einen Monat später ist der rechte vordere 3. Interkostalraum noch mehr aufgehellt, die Schattengrenze schärfer und gradliniger abgegrenzt. Links sind in der Höhe des 4. vorderen Interkostalraums noch Schattenflecken vorhanden. Die rechte Spitze ist aufgehellt geblieben. Mitte Mai 1915 hat die Aufhellung noch weitere beträchtliche Fortschritte gemacht.

Die Körpertemperatur und Pulsfrequenz waren bereits, bevor mit den Bestrahlungen begonnen wurde, etwas herabgegangen. Das Maximum hatte 10 Tage vor dem Beginn der Bestrahlungskur noch 38⁰ betragen, am Tage vor der ersten Bestrahlung 37,8⁰. Typus inversus kam noch häufig vor. Die höchste Temperatur in der Bestrahlungszeit betrug am vierten Bestrahlungstag, wo noch kein wirksamer Effekt da sein konnte, 37,7⁰. Einige Zeit später hielt sie sich immer unter 37,3⁰ (einmal) bzw. 37,2⁰ (einmal), im Mittel von 10 Tagen nach 14 tägiger Bestrahlung (vom 18.—26. I. 1915 einschliesslich) 36,8⁰ C, während sie in den letzten 10 Tagen vor der Bestrahlungszeit und in der ersten Bestrahlungszeit im Mittel 37,0⁰ C betragen hatte (Mittel aus morgendlichen und abendlichen Temperaturen). In den nächsten 10 Tagen (28. I. bis 6. II. 1915 einschliesslich) lag die mittlere Morgen- und Abendtemperatur noch niedriger, bei 36,7⁰ C. Sie ging also stetig herunter.

Das Gewicht hatte sich in den neun Wochen vor der Einleitung der Bestrahlungen (Anfang Januar 1915) auf gleicher Höhe gehalten. Von da an setzt eine ständige Zunahme ein. Mitte April ist das Gewicht von 66,6 kg bis auf 77,5 kg, also um 11 kg gestiegen. Seit Mitte Januar 1915 beginnt das Allgemeinbefinden sich zu bessern; der Kranke wird geistig frischer. Mitte Februar stellt sich das frühere Mattigkeitsgefühl nur noch selten ein. Herzklopfen, Kurzatmigkeit und Husten werden seltener. Blut ist seit Beginn der Bestrahlungen nicht mehr aufgetreten. Seit der Bestrahlung geht die vorher mitunter bis 300 ccm im Tage angestiegene Sputummenge nie mehr über 140 ccm. Sie fällt immer mehr ab (Fig. 50). Mitte Februar beträgt sie, trotzdem der Kranke nach Belieben Flüssigkeit zu sich nimmt, nur noch 30—40 ccm, Mitte April nur noch 5 ccm. Sie bleibt später auch nach vorübergehendem Aussetzen der Bestrahlung so niedrig. Der Kranke wird voll arbeitsfähig entlassen.

XVI. Grossknotige Tuberkulose, hauptsächlich des linken Unterlappens.

Vorgeschichte. Die Mutter der Kranken starb an Tuberkulose. Bei der Kranken selbst machten sich im Frühjahr 1914 zuerst Zeichen einer Tuberkulose mit Husten und Rückenschmerzen bemerkbar. Am 8. Mai 1914 stellte sich starker Bluthusten ein. Die Hämoptoe erneuerte sich nach einer Woche. Die Kranke lag von Ende Mai an 14 Tage zu Bett, später im Laufe des Juni nochmals 8 Tage, weil sie zu matt war, um sich aufrecht halten zu können. Es wurde damals zuerst Tuberkulose der Lungen festgestellt. Im Juni verlor sich der Husten etwas und blieb nur noch morgens lästig. Der Auswurf blieb blutfrei. Der Appetit begann sich wieder etwas zu heben. Die Nachtschweisse blieben noch den Sommer über bestehen. Die Kranke nahm in der Zeit vom 8. Mai 1914, an dem sie 145 Pfund wog, bis zum 15. Juli 20 Pfund ab, aber von Mitte Juli bis 11. September 1914, an dem mit den Bestrahlungen begonnen wurde, wieder 3 Pfund zu.

Befund. Bei der Aufnahme der 19 jährigen Kranken ist die Expektoration den Tag über gleichmässig verteilt, der Husten fördert leicht stecknadelkopfgrosse, runde Bröckel heraus. Beim Biegen nach der linken Seite treten Schmerzen auf. Die Temperatur- und Pulsverhältnisse sind konstant. Fieber besteht in der Ruhe angeblich nicht.

Bei der Übernahme der Kranken wird röntgenologisch eine durch Dissemination kleiner Schattenflecke entstandene homogene Beschattung der linken Lunge gefunden. Diese besitzt von der Spitze bis zur Höhe der 4. Rippe nur mittlere Intensität, geht aber dann im Anschluss an den unteren Hilusabschnitt in eine grossknotige Verdunkelung des untersten Lungenfeldes über. Im Bereiche der dieser entsprechenden Dämpfung und im Oberlappen werden reichlich Rasselgeräusche gefunden.

Bestrahlung. Die Kranke wird vom 11. September 1914 an bis zum 29. Dezember, also an 110 Tagen, mit einer mittleren Dauer von 31 Minuten nur 81 mal mit dem Bogenlampenlicht bestrahlt.

Weiterverlauf. Am 5. Februar 1915 wird noch folgender physikalischer Befund (Fig. 51) erhoben:

Links vorn ist von der Spitze bis zur 4. Rippe leichte Schallverkürzung, von da ab intensive Dämpfung zu finden. Links hinten besteht Dämpfung über der Spitze bis zur Mitte zwischen 3. und 4. Proc. spin. thor. und ferner von der Mitte zwischen 9. und 10. Proc. spin. thor. an abwärts. Die Klavikulardämpfung ist rechts stärker als links.

Auskultatorisch ist vorn rechts über der Lungenspitze unreines Inspirium zu hören. Katarrh fehlt. Im 1. Interkostalraum ist sehr spärliches inspiratorisches Rasseln und etwas verschärftes Exspirium zu finden. Im 2. Interkostalraum werden sehr spärliche, trockene, knackende Geräusche am Ende des Inspiriums wahrgenommen. In den folgenden Interkostalräumen ist kein Exspirationsgeräusch zu hören. Das Inspirium ist normal. Links vorn sind über der Spitze und im 1. Interkostalraum mässig reichlich feuchte konsonierende Rasselgeräusche, besonders im Beginn des Inspiriums zu hören. Die Atmungsgeräusche sind nicht durch zu hören. Im 2. Interkostalraum ist das Atemgeräusch noch ebenso stark abgeschwächt. Es sind hier spärliche knackende



Geräusche vorhanden. In den folgenden Interkostalräumen und in der linken Seite ist dasselbe, aber in viel geringerer Stärke, vorhanden.

Hinten rechts besteht überall normales Atmen.

Links hinten ist über der Spitze das Atemgeräusch kaum hörbar. Es sind hier reichlich weiche feinblasige Rasselgeräusche vorhanden. In der Höhe der Spina scapulae ist das Rasseln besonders reichlich, äusserst selten ist auch Giemen zu hören. Bis zur Mitte der Skapula lässt die Reichlichkeit der Rasselgeräusche rasch nach. Im unteren Teil des linken Interskapularraumes ist das Inspirium verschärft. In dem Lungenfeld vom 7. Proc. spin. thor. an abwärts sind wieder ziemlich reichliche feuchte Rasselgeräusche während der Inspiration zu hören. In der linken Achselgrube ist während des Inspiriums mässig reichliches Rasseln zu finden, in der rechten nicht.

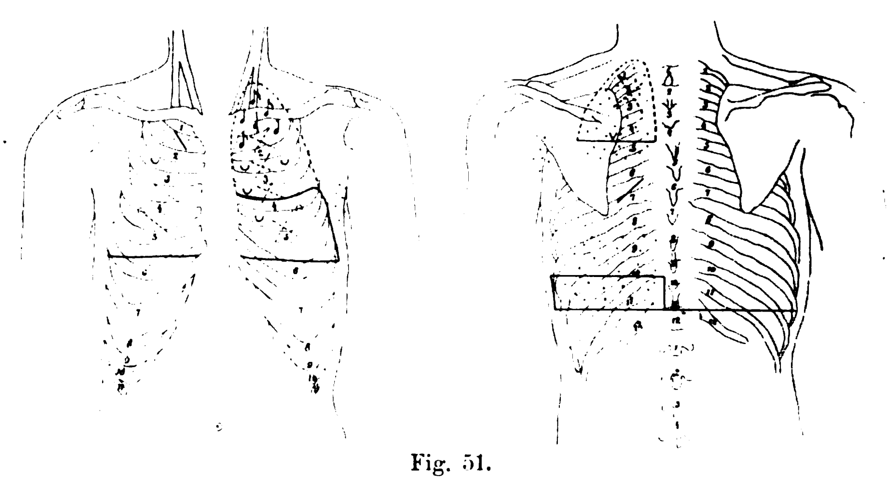


Fig. 51.

Fall XVI: Anfangsbefund.

In der Folge nehmen die feuchten Nebengeräusche einen trockenen Charakter an, indem sie durch knackende, knirschende Geräusche, die Ende Mai 1915 (Fig. 52) ganz selten über der linken Spitze und dem Unterlappen an wenigen Stellen zu hören sind, ersetzt werden. Über den abhängigen Partien ist das Atemgeräusch stark abgeschwächt.

Röntgenologisch tritt eine Aufhellung des linken oberen Lungenfeldes, allerdings nicht bis zur Helligkeit des rechtsseitigen, ein. Der untere Schatten bleibt unverändert.

Das Körpergewicht hatte bei ambulanter Weiterbehandlung von Juli 1914 bis zur Bestrahlung, wie schon oben erwähnt wurde, bereits wieder von 125 auf 128 Pfund zugenommen; während der Bestrahlungszeit, unter sonst gleichen Bedingungen, vom September 1914 bis Ende Januar 1915 war es schneller, um sieben Pfund gestiegen. Die Appetenz begann nach 14 tägiger Bestrah-

lung zu steigen. Das Allgemeinbefinden stieg zusehends, die leichte Ermüdbarkeit bei Anstrengung verlor sich. Husten und Auswurf schwanden fast völlig, so dass die Kranke bei der Entlassung aus der Behandlung sich in sehr gutem körperlichen Zustande befand und — abgesehen von geringer bei Treppensteigen

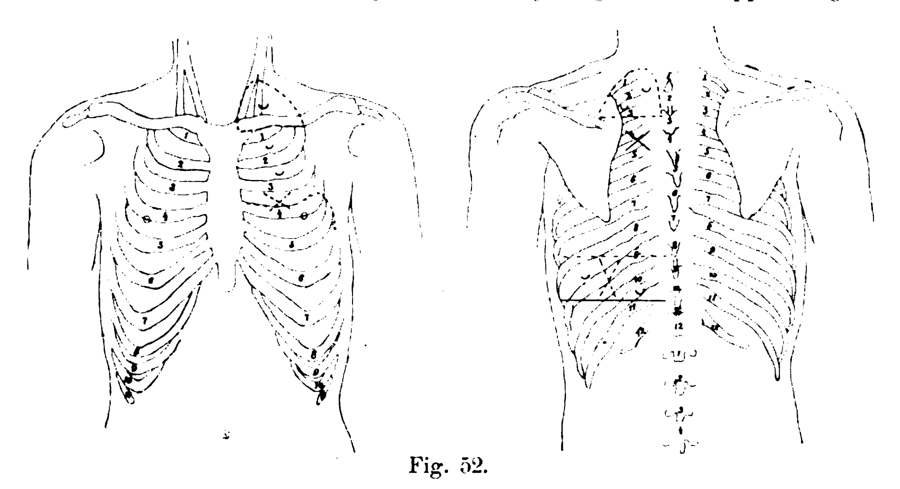


Fig. 52.

Fall XVI: Befund Ende Mai 1915.

sich bemerkbar machender Dyspnoe — voll arbeitsfähig war. Die Besserung hielt bis jetzt an.

XVII. Doppelseitige Lungenspitzentuberkulose und geringgradige Tuberkulose des rechten Unterlappens.

Vorgeschichte. Die Kranke, eine 31 Jahre alte Gartenarbeiterin, litt den Sommer 1914 über an starkem Mattigkeitsgefühl. Das Körpergewicht nahm ständig und stark ab. Morgens wurde ohne Husten etwas schleimiger Auswurf herausbefördert.

Befund. Es handelt sich um eine mittelkräftige, sich aufrecht haltende Person mit leidlichem Ernährungszustande. Haut- und Schleimhäute sind normal durchblutet. Es ist eine geringe rechtskonvexe Lendenwirbelsäulenskoliose vorhanden.

Die Kranke besitzt eine etwas paralytische Thoraxform mit Abflachung der vorderen oberen Thoraxpartien und geringer, beiderseits gleichmässiger Enge der oberen Apertur, aber guter Gelenkigkeit am sternalen Ansatz des 1. Rippenknorpels. Der epigastrische Winkel ist klein. Die rechte Skapula ist an die Wirbelsäule angenähert. Beiderseits besteht gleich starkes Skapularknacken. Vorn rechts ist in der Höhe des 2. und 3. Interkostalraumes ein Streifen von erweiterten blutgefüllten Kapillaren zu sehen. Die Mm. trapez. und supraspin. fühlen sich rigide an. Es besteht noch eine geringe Strumabildung.

Bei der Aufnahme wird eine doppelseitige, hauptsächlich linksseitige katarrhalische Lungentuberkulose gefunden. Die Kranke wird vom 10. September

1914 an in Behandlung genommen. Die Kranke kommt unregelmässig zur Bestrahlung. Bis zum 15. Januar 1915 — in einem Zeitraume von 128 Tagen — wird sie 87 mal mit einer durchschnittlichen Dauer von 29 Minuten belichtet.

Ergebnis. Am 26. II. 1915 ist der physikalische Befund folgender:

Perkussorisch: Vorn beiderseits, links stärker als rechts, Dämpfung über der Spitze, hinten rechts Dämpfung von der Vert. prom. bis zum 2. Proc. spin. thor. Unten etwas zweifelhafte Schallverkürzung zwischen 8. und 10. Proc. spin. thor. Gute Verschieblichkeit der unteren Lungengrenzen. Links Dämpfung zwischen Vert. prom. und oberem Rand des 2. Proc. spin. thor.; untere Grenze, gut verschieblich, in der Höhe des 10. Brustwirbeldornfortsatzes.

Auskultatorisch: Vorn beiderseits normales Atmen, hinten rechts normales Atmen, links etwas holperiges Inspirium.

Das Röntgenbild vom 10. September 1914 weist eine ganz geringe Beschattung beider Spitzen auf. 5 Monate später, am 15. Februar 1915, wird eine sehr deutliche homogene Verdunkelung der linken Spitze vorgefunden. Ein in der Höhe der 5. vorderen linken Rippe gelegener, mit dem Hilus verbundener runder Schattenherd ist noch ebenso vorhanden.

Die Frau ist bei der Entlassung aus der Behandlung wieder voll arbeitsfähig.

XVIII. Rechtsseitige, leicht fieberhafte Spitzentuberkulose.

Vorgeschichte. Die 29 Jahre alte Kranke hustet und wirft aus seit dem Winter 1913, besonders stark seit dem Frühjahr 1914. An Nachtschweissen leidet sie nicht. Ende Juni tritt eine geringgradige Hämoptoe mit anschliessenden Fiebertemperaturen auf. In den 5 Wochen von Anfang Juni bis Mitte Juli hatte die Kranke 2,5 kg abgenommen.

Befund. Die Kranke ist eine mittelgrosse, normal gebaute Person in relativ gutem Ernährungszustand. Das Allgemeinbefinden ist mässig stark gestört. Es besteht Husten und Auswurf, häufige Temperatursteigerung — 37,7° (axillar) abends, kein Typus inversus.

Rechts vorn und hinten lässt sich Dämpfung geringen Grades über der Spitze, links keine Veränderung des Klopfschalles feststellen. Über der rechten Spitze hört man abgeschwächtes Atmen und Giemen auf der Höhe der Inspiration, über der linken Spitze verschärftes Inspirium und bronchiales Exspirium.

Röntgenologisch findet sich eine geringe homogene Beschattung der rechten Lungenspitze.

Mit den Bestrahlungen wurde bei ambulanter Behandlung am 11. Juli 1914 begonnen. Sie wurden bis zum 19. Dezember 1914 mit wenigen Unterbrechungen fortgesetzt. Es wurden in dieser Zeit 103 Bestrahlungen mit einer mittleren Dauer von 30 Minuten vorgenommen.

Ergebnis. Die Körpertemperatur, die in den ersten 8 Bestrahlungstagen noch regelmässig über dem Maximum der Norm lag, abends bis 37,6° und 37,7° (ax.) stieg, sank von da an mit sehr seltenen Ausnahmen, in denen einmal eine Temperatur von 37,8° erreicht wurde, ab; aber auch Anfang September wurde noch einmal nach 20 tägiger normaler Temperatur 37,6° und 37,7° beobachtet, ohne dass allerdings noch irgend ein Tuberkulosebefund erhoben werden konnte. In der Folge blieb die Kranke fieberfrei. Das Körpergewicht nahm stetig zu. Das Allgemeinbefinden war zum Schluss sehr gut.



Mitte Februar 1914 fand sich noch rechts hinten Dämpfung über der Spitze, links keine Dämpfung.

Bei der Auskultation wurde vorn rechts nur Verlängerung des Exspiriums über der Spitze gehört. Hinten war über der Spitze verschärftes Inspirium und bronchiales, verlängertes Exspirium, aber kein Katarrh mehr vorhanden. Röntgenologisch ist der rechtsseitige Spitzenschatten stärker.

Es kam also hier zum völligen Verschwinden der katarrhalischen Erscheinungen und des Fiebers und zu stärkerer Undurchlässigkeit des erkrankten Gewebes für Röntgenstrahlen.

XIX. Polyarthritis chronica tuberculosa (Poncet).

Vorgeschichte. Der Kranke, dessen Frau im Jahre 1885 an Lungenschwindsucht gestorben ist, beobachtete im Alter von 53 Jahren, im Sommer 1909, zuerst eine angeblich plötzlich entstandene schmerzlose Schwellung in beiden Hand- und Ellenbogengelenken, die später im allgemeinen zurückging, aber Gelenkverdickungen zurückliess. Im Herbst 1912 gesellte sich eine starke Schwellung im rechten Kniegelenk, 2 Monate später eine noch erheblichere im linken Kniegelenk hinzu. Erst nach 3—4 Monaten trat ein allmählicher Rückgang der Schwellungen und des Bewegungsschmerzes ein. Das Gehen wurde erst Anfang Juli 1913 ziemlich plötzlich behindert. Die Schulter blieb immer frei.

Befund. Der Kranke wird am 9. August 1913 mit geringen Schmerzen in beiden Knieen, diffuser Schwellung und geringer Rötung beider Kniegelenke und sehr heftigen Bewegungsschmerzen und starker Flexion der Beine in die Klinik aufgenommen. Die Oberschenkelmuskulatur ist beiderseits bereits etwas atrophisch. Das linke Auge schmerzt sehr. Es weist ein Ulcus corneae und Ziliarinjektion auf.

Im weiteren Verlauf kommt es ein paarmal unter Schüttelfrost zu plötzlichen Temperatursteigerungen mit infiltrativem Prozess in den abhängigen Teilen der rechten Lunge (verschärftes Atmen, knackende, bzw. feuchte Rasselgeräusche; kein Husten und Auswurf), Herzschwäche und Angstgefühl. Die Gelenke schwellen häufig unter starken Schmerzen an und stören das Allgemeinbefinden.

Es werden therapeutisch Heissluftkasten, Glühlichtkasten, heisse Bäder, Sandbäder, Diathermie, feuchte Kompressen, Salit- und Radiumpackungen, Fango, das einigen Erfolg bringt, Stauung, Massage, Gymnastik, purinfreie Diät, von Arzneien Salizyl, Tct. Colchici, Atophan, Fibrolysin versucht — ohne wesentlichen Erfolg. Dann wird eine Kur mit Tuberkulin Rosenbach (von 0,1 ccm bis 2,1 ccm) eingeleitet. Sie bleibt auch erfolglos, obwohl der Kranke auf Tuberkulin lokal und mit Allgemeinerscheinungen reagiert.

Schliesslich findet sich 1914 folgender Befund bei dem Kranken: Er kann weder stehen noch gehen, noch das Bett verlassen, da beide Kniee in starker Beugekontraktur stehen und bei der Bewegung heftig schmerzen, so dass sich schon dadurch grössere aktive und passive Bewegungen verbieten. Fast täglich schiessen auch bei völliger Ruhe plötzlich Schmerzen durch beide Beine durch. Beiderseits sind die Gegenden neben der Patella verstrichen. Die Muskeln an Ober- und Unterschenkel sind atrophisch. Der Knieumfang beträgt Mitte Januar 1914 rechts 39 cm, links 38,5 cm. Besonders an den Knochenvorsprüngen besteht Druckschmerz. Druckpunkte bestehen ferner noch auf der Tibiakante an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel, in der Mitte der Rückseite des Unterarms. Beteiligt sind ausser den Knieen noch



die Ellenbogen, Fuss-, Hand- und Fingergelenke. Tophi sind an der linken Ohrmuschel und am linken Olekranon zu finden, ohne dass sonst irgendwelche Anhaltspunkte für Gicht vorhanden wären. In den Röntgenaufnahmen sind keine deformierende Prozesse oder Änderungen der Knochenstruktur, sondern nur Verdunkelungen der Gelenkspalten zu finden. Die grosse Wahrscheinlichkeit spricht, da der Kranke lokal an den Gelenken mit Schwellung, grösserer Steifigkeit und Schmerzen auf Tuberkulin reagiert und das Röntgenbild auch eine doppelseitige Affektion der Lungenspitzen aufdeckt, per exclusionem für chronischen, progressiven, tuberkulösen Gelenkrheumatismus.

Technik der Bestrahlung. Die Bestrahlung der beiden Kniee (innen und aussen) und später auch der übrigen erkrankten Gelenke beginnt, nachdem jedes Mittel erschöpft scheint und eine Sehnendurchschneidung abgelehnt wird, am 9. Juli 1914. Es wird stets Bogenlicht angewandt, und zwar so nahe wie möglich. Von Ende Januar 1915 an werden einen Monat lang die Bestrahlungen ausgesetzt. Die mittlere Bestrahlungsdauer beträgt in der Zeit vom 9. Juli 1914 bis 24. Juni 1915 einschliesslich bei 281 Sitzungen 35 Minuten. Die Bestrahlung wird noch fortgesetzt.

Ergebnis. Während der Kranke früher angeblich häufig bei schlechten Wetterverhältnissen heftige Gelenkschmerzen bekam, stellen diese sich bereits von Mitte August 1914 an nur noch sehr selten ein. Die Kniegelenke sind zu dieser Zeit schon besser beweglich, ohne dass, wie vorher, bei heftigen Bewegungen Schmerzen entstehen. Der Kranke versucht bereits am 15. August 1914 sich wieder etwas aufzustellen. Mitte März 1915, nach 8 monatiger Bestrahlung, vermag der Kranke bereits ohne Schmerzen zu gehen. Die Muskelschwäche ist allerdings auch Ende März noch so stark, dass über fünf Minuten dauerndes Stehen zum Zittern führt. Die Beine können bereits gehoben und fast gestreckt werden. Selbst gewaltsame Geradestreckung ist nicht mehr schmerzlich. Der Umfang der Kniee hat rechts und links um je 2 cm abgenommen. An den weniger bestrahlten Händen sind rechts die ersten Phalangealgelenke, links die Metakarpophalangealgelenke an Daumen und — weniger — am zweiten Finger noch etwas verdickt und schmerzhaft. Die Handgelenke sind abgeschwollen und schmerzfrei. In den Ellenbogengelenken ist eine völlige Geradestreckung des Armes noch nicht möglich. Anfang Juni 1915 kann der Kranke schon eine hohe Treppe heruntergehen. Der Knieumfang ist Ende Juni 1915 beiderseits auf 36 cm heruntergegangen. Febrile Temperatursteigerungen (kurz vor Einleitung der Bestrahlung noch bis 38,8° C), kommen während der Bestrahlungsbehandlung nicht mehr vor.

Endergebnis. Aus den mitgeteilten Berichten ergibt sich, dass während der intensiven Bestrahlung sämtliche Kranke, und zwar auch solche, die infolge der Schwere der bereits eingetretenen Zerstörungen der Lungen oder der Mitbeteiligung anderer wichtiger

Organe rettungslos der Tuberkulose verfallen waren oder schienen, sich besserten.

Eine Veränderung tritt zunächst an der tuberkulös erkrankten Lunge zutage. Unter den sämtlichen dahin gehörenden 18 Fällen verschlimmerten sich die physikalischen Erscheinungen nicht über die vorher vorhandene Progredienz hinaus. Das dürfte zunächst daraus hervorgehen, dass bei keinem Kranken, auch nicht bei dem schwersten, im Verlaufe der Bestrahlung eine Vergrösserung des Bereiches von Dämpfung und Rasselgeräuschen auftrat. Bei Fall I und II konnte je ein neuer Schub festgestellt werden. Beide Fälle von kavernöser doppelseitiger Lungenphthise waren aber vor Einleitung der Bestrahlungen progredienter. In 10 Fällen liess sich demgegenüber röntgenologisch ein Rückgang des Umfanges der pulmonalen Prozesse feststellen in der Art, dass teils Aufhellungen der vorher vorhandenen Schattenbildungen, teils schärfere Abgrenzung, intensivere Schattendichte und noch andere Zeichen einer Tendenz zur Schrumpfung beobachtet werden konnten. Bemerkenswert sind diesbezüglich die Fälle VIII, XI und XII. Der erstgenannte Kranke ist noch während der einmonatigen Periode der indifferenten Beobachtung das Bild einer rasch progressen Phthise: Dämpfung, Rasselgeräusche, Schwäche, Nachtschweisse nehmen zu; die Temperatur steigt allmählich bis zu einem mittleren Abendwert von über 39,0° C an; der Kranke ist unfähig, sich ausser Bett zu halten. Beim Abschluss der vorzeitig abgebrochenen Behandlung machen sich Zeichen einer mit Schrumpfung einhergehenden Abheilung des Prozesses bemerkbar. Die Temperatur bleibt fast täglich unter 37,6° C (rektal); sie steigt, obwohl der Kranke sich täglich viel draussen bewegt, nie mehr über 38,0° rektal. Der Kranke hält sich für genügend kräftig, seinen Beruf als Former wieder aufzunehmen.

In einem anderen Falle (XII) besteht eine käsige Pneumonie mit ständig hohen Temperaturen und starker Prostration, die noch während der einmonatigen Vorperiode deutliche Tendenz zu allmählicher Verschlimmerung erkennen lässt. Der Kranke kann nach 6 wöchiger Bestrahlung die Klinik fieberfrei verlassen. Röntgenologisch und klinisch ist eine offenkundige Neigung zur Abkapselung des kranken Herdes zu finden.

Im letzten Fall (XI) sind neben der doppelseitigen ausgedehnten fieberhaften Lungentuberkulose noch eine Kehlkopftuberkulose und, was den Verlauf der Erkrankung wesentlich zu verschlechtern pflegt, ein Diabetes mit Azetonurie vorhanden. Der Kranke, der vorher völlig arbeitsunfähig ist und hoch fiebert, fühlt sich nach 6-wöchiger Bestrahlung hinreichend gekräftigt, seinen Försterberuf wieder aus-



zuüben. Mit dieser Besserung geht eine unzweifelhafte Besserung des physikalischen und röntgenologischen Lungenbefundes einher.

Kavernen blieben bei allen besprochenen Fällen im alten Umfange bestehen; neue traten nicht auf. Der Husten nahm in allen Fällen ab; ebenfalls verringerte sich der Auswurf, mit einer einzigen Ausnahme bei der schwer kavernösen Phthise Fall I. Die während der Bestrahlung eingetretene Verringerung des Auswurfes nahm zum Teil ganz erhebliche Grade an. Bei der kavernösen fibrösen Tuberkulose Nr. II ging die tägliche Auswurfmenge von einem Mittelwert von 60 ccm auf 7 ccm herunter, bei den sehr schweren Phthisen Fall V, VIII und IX auf die Hälfte und weniger, bei dem ebenso schweren Fall XI und in den leichten Fällen vollständig weg. Dass die Bazillen aus dem Auswurf schwinden, wird wohl niemand bei so schweren Fällen und nach so kurzer Behandlung erwarten. Der Verringerung des Auswurfs entspricht, dass die Rasselgeräusche mit Ausnahme eines Falles (VII), in dem eine etwas gefüllte Kaverne vorhanden war, an Zahl abnahmen und in vier Fällen völlig schwanden. Dass dieser Erfolg ein Ergebnis der Bestrahlung ist, wird durch die Umstände, unter denen der Fall XV, bei dem grosse Sputummengen ausgeworfen wurden, zur fast vollständigen Abheilung kam, nahegelegt. Dieser Kranke war erst nach 43 tägigem klinischen Aufenthalt bestrahlt worden. Während dieser Zeit wurde er mit unseren bisher wirksamsten Mitteln behandelt, mit Terpentininhalationen, Durstkur, Heissluft, Obstkur, ohne dass diese Massnahmen die Auswurfmenge wesentlich reduziert hätten. Sieben Tage vor der Einleitung der Bestrahlung waren noch 200 ccm, zwei Tage vorher 150 ccm Auswurf am Tage erreicht worden. Im ganzen betrug die mittlere Menge während der 6-wöchigen Vorbehandlung durchschnittlich 170 ccm. Die Bestrahlung (vgl. Fig. 50) brachte diese Menge auf 5 ccm herunter. Als zu einer Zeit, wo noch beträchtliche Massen Sputum ausgeworfen wurden, einige Tage mit der Bestrahlung ausgesetzt wurde, stieg die Sputumkurve wieder an, um nach erneuter Einleitung der Behandlung stark abzufallen und dann später auch nach Abschluss der Bestrahlungsbehandlung niedrig zu bleiben.

Lungenblutungen hatten bei 11 von 16 Kranken vorher bestanden, bei fünf von ihnen auch noch in der der Bestrahlung voraufgehenden Beobachtungsperiode. Während der Bestrahlungsbehandlung trat nur bei zwei Fällen (V und X) an einem Tage eine ganz geringe Hämoptyse ein. Bei Fall V waren in der Vorperiode kurz vor Einleitung der Bestrahlungen, bei Fall X früher mehrmals grössere Blutbeimengungen im Auswurf beobachtet worden. Die



Temperaturen gingen in allen Fällen, auch wo sie in der voraufgehenden Beobachtungszeit noch weiter angestiegen waren, auf einen niedrigeren Wert, in sechs Fällen schon in kurzem auf den normalen Wert herunter. Im Fall II trieb die das Ende herbeiführende Meningitis zuletzt die Temperatur wieder hoch. Ebenfalls fielen — mit Ausnahme von drei Fällen (II, V und VI) — Pulsfrequenz und Atemzahl ab. Nachtschweisse besserten sich stets. Eine Hebung des Allgemeinbefindens und der Kräfte, eine Gewichtsvermehrung stellte sich auch da ein, wo später eine komplizierende Darm- oder Hirnhauttuberkulose bald das Ende herbeiführte.

Sehr wahrscheinlich auch auf der Bestrahlung beruhend scheint mir die Besserung bei Fall XIX, dessen Gelenkerkrankung trotz Aufbietung aller unserer bestgeeigneten therapeutischen Massnahmen einen solchen Grad erreicht hatte, dass der Kranke fast bewegungslos ein Jahr lang an das Bett gefesselt war und wir keine Hilfe mehr sahen. Er ist nach mehrmonatiger Bestrahlung wieder imstande zu stehen, zu gehen und die Treppe auf und ab zu steigen.

Soweit es möglich war, wurden alle anerkannten Hilfsmittel, die zu einer objektiven Beurteilung des Grades und der Tendenz der tuberkulösen Erkrankung führen können, in Anwendung gezogen und mit der nötigen Skepsis benutzt. Die entsprechenden Angaben finden sich in den mitgeteilten Krankengeschichten, so dass sich jeder sein Urteil selbst bilden kann. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass die bestrahlten Fälle, die doch zum grösseren Teil als völlig aussichtslos gelten konnten, Nutzen von meiner Behandlungsmethode gehabt haben. Dieser Auffassung entspricht ja auch der Ausfall der Tierversuche. Bisher gibt es keine andere Methode, mit Ausnahme vielleicht der Röntgenbestrahlung, die einen positiven Erfolg im Experiment für sich ins Feld führen könnte. Mein Bestrahlungsverfahren kann zum mindesten nicht schaden. Es scheint mir deshalb berechtigt, es weiter zu versuchen. Es wird sich dann bald zeigen, ob die Beurteilung, die meine bisherigen eigenen Erfahrungen nahelegen, richtig ist, oder ob der Zufall täuschte. Die Tuberkulose der Lungen tritt in so wechselnden Verlaufsformen auf, dass die Erfahrung des einzelnen auch bei bester Untersuchung wenig gilt. Andererseits sind wir den schweren Tuberkulosefällen gegenüber so hilflos, dass ein Verfahren, das auch nur einige Aussicht bietet zu nützen, verdient, versucht zu werden.

Die Bestrahlung mit intensivem roten Licht ist einfach zu handhaben und billig. Sie kann überall da angewandt werden, wo eine elektrische Leitung sich befindet. Technische Schwierigkeiten stehen



also einer weiteren Anwendung der Methode nicht entgegen. Erforderlich ist eine mehrmonatige, vielleicht jahrelange Behandlung. Anscheinend ist die zuerst aus Vorsicht, später aus äusseren Gründen von mir angewandte Bestrahlungsintensität, die oft täglich nur 15—20—30 Minuten betrug, zu gering. Von einer Ausdehnung der Bestrahlung auf eine Stunde und mehr habe ich nie Schaden gesehen. Bemerkenswert ist, dass sich sehr wahrscheinlich die Wirkung nur lokal im Bezirk des Belichtungsfeldes geltend macht. Es empfiehlt sich deshalb — ich habe das aus gewissen Gründen versäumt —, alle erkrankten Organe energisch zu bestrahlen. Sicherlich wird sich bei der Verwendung grösserer Bogenlichtintensität mittels Reflektoren, wovon ich bisher keinen Gebrauch gemacht habe, und der kombinierten Anwendung von Neonlicht wohl eine bessere Wirkung erzielen lassen als ohne diese. Es ist ferner zu wünschen, dass die Kohlen nach der Richtung hin verbessert werden, dass sie noch mehr Rot ausstrahlen.

Die Grenzen des Verfahrens liegen auf der Hand. Das Durchdringungsvermögen der roten Strahlen ist im Vergleich zu den Röntgenstrahlen nicht sehr gross und es ist deshalb anzunehmen, dass sehr dicke Gewebsschichten nicht wirksam durchstrahlt werden. Insbesondere bedeuten wohl dickwandige Kavernen für die Strahlen ein unüberwindliches Hindernis. Deshalb werden auch diejenigen, die die Methode prinzipiell für nützlich halten, nicht erwarten können, dass von den in den Kavernen befindlichen Keimen ausgehende neue Schübe verhindert werden können.

Über die Erfahrungen mit der Bestrahlung des tuberkulösen Kehlkopfs wird Herr Privatdozent Dr. Blau mit berichten.

Aus dem Sanatorium Turban, Davos-Platz.

Über Emboliebildung bei der Behandlung mit künstlichem Pneumothorax.

Von

Dr. van Voornveld,

Leitender Arzt im Sanatorium Turban, Davos-Platz.

Mit 3 Abbildungen im Text.

„Non vi sed arte!"

Die grösste Gefahr bei der Behandlung der Lungentuberkulose mit künstlichem Pneumothorax ist ohne Zweifel die der Emboliebildung. Man darf wohl annehmen, dass gerade die glücklicherweise doch selten vorkommenden sehr ernsten Zustände und Todesfälle nach der Operation oder Nachfüllung noch viele Ärzte von dieser sicher sehr segensreichen Behandlungsmethode mehr oder weniger zurückhalten.

Bei richtiger Technik ist die Gefahr der Embolie an sich sehr gering. Aber jeder, der Pneumothoraxtherapie treibt, sollte möglichst genau über die Ursachen der Emboliebildung unterrichtet sein. Wenn man die Fälle von mehr oder weniger plötzlichem Tode nach Pneumothoraxbehandlung liest, die in löblich ehrlicher Weise von verschiedenen Autoren beschrieben wurden, oder wenn man von Fällen hört, die nicht beschrieben wurden, dann kommt man doch zur Überzeugung, dass oft mit nicht genügender Sachkenntnis und Vorsicht operiert wird und dass eine Anzahl von Todesfällen hätte vermieden werden können [1]).

[1]) Ein Kollege, der mich besuchte, erzählte mir, dass er die Pneumothoraxtherapie aufgegeben habe, weil er bei 12 Patienten 3 Todesfälle durch Embolie hatte!



Für ausführliche Krankengeschichten und Literatur verweise ich auf die bekannten Arbeiten von Forlanini, Brauer, Spengler, Saugmann, Wolf u. a., und namentlich auch auf die Arbeit von Brauers Assistent Wever, der auch die Frage tierexperimentell eingehend untersucht hat.

Die „üblen Zustände", welche bei Anlegung oder Nachfüllung eines Pneumothorax entstehen (Krämpfe, Übelkeit, Lähmung, Erblindung, plötzlicher Tod), sind sicher alle, oder doch fast alle, Folge von Embolie, wie dies auch aufs entschiedenste von Brauer immer wieder betont worden ist, und nicht von Pleuraeklampsie im Sinne Forlaninis.

Wenn ein Patient bei der Anlegung eines Pneumothorax oder bei einer Nachfüllung schwindlig wird oder eine Ohnmacht bekommt, so handelt es sich natürlich nicht immer um Embolie! Ein Mensch, dem überhaupt bei jedem instrumentellen Eingriff schlecht wird, wie z. B. bei Eröffnung eines Abszesses, oder Stich für Blutentnahme etc., ein solcher Mensch wird natürlich bei einer Pneumothoraxoperation auch leicht ohnmächtig werden; aber jeder erfahrene Arzt sieht sofort, dass es sich dabei um einen ungefährlichen Zustand psychogener Natur bei dafür disponierter Person handelt.

Dass ein „Pleurareflex" besteht, wird wohl von niemand bestritten. Sauerbruch hat diesen Reflex genau beschrieben, und ein klassisches Beispiel ist wohl der folgende von Brauer mitgeteilte Fall: „In einem andern Falle trat bei Berührung der freigelegten Pleura costalis mit der Kanüle infolge reflektorischen Glottiskrampfes ein Erstickungsanfall auf, verbunden mit mühsamer ächzender Inspiration. Dieser Anfall dauerte etwa 5 Minuten. Ein Kollaps oder Bewusstseinsverlust trat nicht ein. Nach abermaligem Tuschieren der Pleura wiederholte sich das gleiche Bild; nunmehr wurde die freiliegende Pleura mit Novokain betupft und jetzt mit dem stumpfen Instrumente gesprengt. Der nun folgende Anfall, der wieder den gleichen Charakter trug, war weit milder."

Aber diese sicher reflektorischen Zustände kommen doch wohl selten vor und sind dann noch nie lebensgefährlich! Die von Forlanini beschriebene, oft tödlich verlaufende Pleuraeklampsie, ist ein ganz anderer Symptomenkomplex, welcher allein durch eventuell nur transitorisch auftretende Embolie logisch erklärt werden kann. Gegen die Pleuraeklampsie-Theorie spricht auch sehr, dass es nie gelungen ist, im Tierexperiment selbst durch starke mechanische, chemische oder elektrische Reizung der Pleura einen gleichen Symptomenkomplex hervorzurufen (v. Saar, Forlanini, Wever u. a.). Die Versuche Cordiers sind nicht beweisend für Pleura-



reflex als Todesursache. Brauer sagt mit Recht, es sei auffallend, dass bei Zerrung und Reizung am Peritoneum nie eine „peritoneale" Eklampsie auftritt. Alle bekannten Todesfälle nach Anlegungsversuch eines Pneumothorax oder nach Nachfüllung können sehr gut durch Embolie erklärt werden.

Saugmann erwähnt als Pleurareflex den Fall von Forlanini, bei dem die Punktion und Lufteinführung durch ein Exsudat geschah, „wo also jegliche Läsion der Lunge ausgeschlossen war".

Ich bin noch keineswegs sicher, dass nicht auch in diesem Falle Embolie vorlag, denn Forlanini kann eventuell durch eine minimale Bewegung mit der Nadel sehr wohl eine Vena in einer quer durch das Exsudat verlaufenden Verwachsung angespiesst, oder er kann doch durch eine kleine Bewegung die durch einen Strang dicht bei der Pleura fixierte Lunge verletzt haben, oder endlich es kann die Embolie auch an einer von dem Einstich ganz entfernt gelegenen Stelle entstanden sein als Folge einer durch den erhöhten Druck hervorgerufenen Sprengung einer Verwachsung, ein Modus, der weiter unten genauer erwähnt werden wird.

Dass man bei einer Sektion nach Embolietod nicht immer Gas in Gehirngefässen oder in der Arteria coronaria cordis nachweisen kann, beweist nichts, denn die Sektion wird fast nie unmittelbar nach dem Tode und fast nie unter Kautelen gegen Eindringen von Luft vorgenommen. Wever konnte bei seinen Tieren auch nur Gasblasen in den Gehirnarterien nachweisen, wenn das Tier gleich nach der Luftinjektion getötet wurde; sonst konnte er oft makroskopisch oder mikroskopisch gar nichts mehr finden. Findet man aber wirklich beim Menschen Gas in den Blutgefässen, dann sagt der Patholog-Anatom noch (Dr. Ellermann zitiert bei Saugmann Fall 2): „Dem Nachweis von Gas in den Gehirnarterien kann keine Bedeutung beigemessen werden, da es sich um durch Verfaulung entwickelte Luft handeln kann." Auch Wolf teilt diese Meinung.

Man sollte auch nicht vergessen, dass für tödliche Embolie nur sehr wenig Gas notwendig ist; alles hängt nur davon ab, wohin das Gas gelangt. Ruediger hat mittelgrossen Hunden bis 200 ccm Luft auf einmal unter sehr erheblichen Druckwerten in die Vena cava eingespritzt, und trotzdem erholten sich die Tiere vom Schock. Die Stelle, wo eine Kugel trifft, nicht ihr Gewicht ist entscheidend!

Saugmann erwähnt einen ihm von einem Kollegen zur Verfügung gestellten Fall, bei dem Einblasung von 10 ccm Stickstoff



in wenigen Minuten den Tod verursachte, und es sind andere Todesfälle durch Embolie veröffentlicht worden, wo wahrscheinlich noch viel weniger Gas genügte. Ich teile vollkommen die Meinung von Saugmann und Ruediger, dass unter unglücklichen Umständen die kleine in der Kanüle vorhandene Luftmenge hinreicht, um eine lebensgefährliche Luftembolie zu erzeugen.

Die Möglichkeit ist nicht ganz ausgeschlossen (Brauer, Geckler), dass der Emboliezustand durch Losreissen eines in einer Lungenvena befindlichen Thrombus hervorgerufen wird. Ein solcher Thrombenembolismus dürfte vielleicht noch am häufigsten vorkommen bei der sog. „Pleuraepilepsie", welche nach energischen Empyemspülungen auftritt; Orlowski weist in seinem Falle die Möglichkeit von freigewordenen Blutthromben auch nicht von der Hand.

Aber gewöhnlich wird bei der Pneumothoraxbehandlung der gefürchtete Embolus doch wohl durch Gas verursacht werden.

Die Meinung, dass es sich bei Gasembolie bei Pneumothoraxbehandlung immer um Gaseintritt in die Lungen venae handeln muss, ist sicher nicht richtig, denn erstens kann eine Gasembolie auch in einer Arteria intercostalis auftreten. Diese Möglichkeit wird z. B. von Zink in seinem Falle von tödlicher Embolie erwähnt. Aber Gaseintritt in eine Arteria intercostalis wird bei Pneumothoraxbehandlung doch wohl äusserst selten sein, und auch dann kann man kaum annehmen, dass dabei lebensgefährliche Störungen auftreten. Noch seltener wäre wohl, dass durch die Punktionsnadel Gas in eine Arteria bronchialis käme und Störungen verursachte. Aber Gaseintritt in die Venae des grossen Kreislaufes (also Venae von Pleura costalis und damit verwachsenen Strängen) dürfte bei der Pneumothoraxbehandlung gar nicht so selten vorkommen.

Wenn Gas (oder auch Fett bei Knochenbruch) in die Venae des grossen Kreislaufs kommt, so ist nach den Untersuchungen von Wolf, Kleinschmidt u. a. das Resultat, dass kleine Quantitäten Gas oder Fett die Lungenkapillaren sehr gut passieren können. Dann ist also entschieden die Möglichkeit vorhanden, dass sie nach Lungen- und Herzpassage noch Embolie im Gehirn verursachen, da die Gehirnkapillaren enger sind als die Lungenkapillaren. Wenn Todesfälle nach Knochenbruch eintraten, wurde öfters Fettembolie im Gehirn nachgewiesen.

Kommen aber durch eine Venenwunde grosse Quantitäten Gas oder Fett in den grossen venösen Kreislauf, so werden plötzlich



so viele Lungenkapillaren verlegt, dass Tod durch Erstickung eintritt, sog. Lungentod. Natürlich wird gelegentlich auch beides der Fall sein: Tod durch Verstopfung von Kapillaren in den Lungen und im Gehirn, wenn nämlich das Emboliequantum nicht ausreicht, um sofort so viele Äste der Arteria pulmonalis zu verstopfen, dass direkt Lungentod eintritt, und wenn das kräftige Herz noch Zeit genug hatte, den Embolus durch die Lungen und schliesslich ins Gehirn zu treiben. Ferner ist es auch nicht ausgeschlossen, dass die Punktionsnadel eine Arteria pulmonalis anspiesst und dass auf diese Weise Gas in den kleinen Kreislauf gepresst wird, die Lungenkapillaren passiert und schliesslich doch noch Schaden im Gehirn oder in der Arteria coronaria cordis verursacht. Aber diese Möglichkeiten von Embolie in der Arteria costalis, Arteria bronchialis oder Arteria pulmonalis sind so gering, dass sie praktisch ausser acht gelassen werden können.

Bei weitem in der Mehrzahl der Fälle wird es sich bei Pneumothorax um Embolie in den Lungenvenen oder in den Venae der Pleura costalis oder der etwa vorhandenen Verwachsungen handeln.

Bekanntlich hat Deneke empfohlen, bei Anlegung eines Pneumothorax Sauerstoff statt Stickstoff zu verwenden, aber dieser Vorschlag wird von Brauer nicht unterstützt, weil Brauer, natürlich mit Recht sagt, dass das Blut in den Venae pulmonales doch arteriell sei und deshalb Sauerstoff nicht aufnehme. Dagegen ist erstens einzuwenden, dass das arterielle Blut nur zu $^{9}/_{10}$ (Pflüger) bis $^{14}/_{15}$ (Hüfner) mit O_2 gesättigt ist und also auch in einer Gehirnarterie immer noch Sauerstoff zu resorbieren imstande ist. Zweitens aber besteht, wie oben schon mitgeteilt, die nicht geringe Möglichkeit, dass das Gas in das venöse Blut einer Vena der Pleura costalis oder einer Verwachsung (von Arteria pulmonalis noch nicht zu sprechen) kommt und von da aus das Leben bedrohen kann. In diesem letzteren Falle wäre es durchaus nicht gleichbedeutend, ob Sauerstoff oder Stickstoff ins Blut kommt.

Der Nachteil, dass Sauerstoff bei Anlegung eines Pneumothorax schneller als Stickstoff resorbiert wird, ist minimal gegenüber dem ganz sicher bestehenden Vorteil, dass die Lebensgefahr bei event. auftretender Embolie herabgesetzt wird.

Wenn wir den Vorgang bei der Entstehung einer Embolie bei Pneumothoraxbehandlung näher untersuchen, dann finden wir in den meisten Fällen als sehr begünstigendes Moment die Lage des Patienten während der Operation.

Es ist ziemlich allgemein Brauch, den Patienten bei der Anlegung oder Nachfüllung eines Pneumothorax auf die gesunde Seite,



und zwar derartig auf ein Kissen zu legen, dass die Stichstelle der höchste Punkt des Thorax ist, damit eine Gasblase oben bei der Nadel bleibt und nicht entweicht. Durch diese stark konvexe Dehnung der äusseren Thoraxseite entsteht natürlich auch eine starke Dehnung der Pleura costalis, sowie event. damit verwachsener peripherer Lungenteile und von Verwachsungen. Infolge dieser Dehnung werden alle dort event. verletzten Blutgefässe mehr als normal klaffen und leicht Gas aufnehmen. Auf diese Weise kann es sogar vorkommen, dass ein Gefäss bei der Operation infolge der Lage klafft und Embolie aufnimmt, bei der Sektion aber, in gewöhnlicher Lage, nicht mehr offen steht und übersehen wird. Diese Disposition, Embolie aufnehmen zu können, wird noch dadurch erhöht, dass bei der genannten Operationslage die kranke Seite tiefer als normal atmen muss (weil die gesunde komprimiert ist), wodurch das inspiratorische Ansaugen in den Venae erhöht wird.

Bedenkt man nun, dass in einem Bezirk der adhärenten Lunge, wenn der zuführende Bronchus durch Schleim, Blut etc. verstopft ist, ganz erhebliche negative Druckwerte, besonders bei der Inspiration, entstehen können (Kjer-Petersen zitiert bei Saugmann), so ist es klar, dass man da sehr „schöne" Manometerausschläge bekommt, aber auch, dass jede Gefässverletzung in diesem Gebiete, namentlich bei der erwähnten Lage des Patienten, leicht Gasaspiration ins Blut geben kann. Als einen weiteren Embolie begünstigenden Faktor — aber gleichzeitig als einen Kunstfehler — muss man es betrachten, wenn der Operateur, um gute Manometerausschläge zu bekommen, den Patienten veranlasst, bei der Operation tief zu atmen.

Welche der beiden Operationsmethoden: Schnittmethode nach Brauer oder Stichmethode nach Forlanini-Saugmann ist nun die beste?

Es ist noch sehr fraglich, ob die Emboliegefahr bei Anlegung eines künstlichen Pneumothorax nach Brauer geringer ist als bei einer Operation nach Forlanini-Saugmann, wenn der Operateur die Technik beherrscht. Die Methode Forlanini-Saugmann hat aber so viele Vorteile gegenüber der Brauerschen, dass jetzt doch wohl bei weitem die meisten Lungenspezialisten mit der Stichmethode operieren. Da aber die Nachfüllungen bei beiden Methoden doch gleich sind, und da man gerade der Stichmethode die höhere Emboliegefahr vorwirft, so werde ich in dieser Arbeit nur die Stichmethode nach Saugmann berücksichtigen.

Bei der Anlegung oder Nachfüllung eines Pneumothorax kann Embolie entstehen:



1. Lokal, in der Nähe der Nadel oder des Stichkanals.
   a) Gas aus der Nadel
      α vom Schlauch — Manometer / Gasbehälter
      β von der Aussenluft beim Reinigen der Nadel mit dem Stilett.
   b) Gas aus Alveolarluft.
   c) Gas aus Pneumothorax.
2. An einer von der Nadel entfernten Stelle.
   a) Gas aus Alveolarluft.
   b) Gas aus Pneumothorax.

Betrachten wir die verschiedenen Eventualitäten näher und nehmen wir dabei an, wenn das Gegenteil nicht ausdrücklich gesagt wird, dass in der Nadel kein Überdruck vorhanden ist.

Wenn die Nadelspitze in einem Gefäss steckt, welches im Innern auch nur inspiratorisch negativen Druck hat, dann wird natürlich Gas aus der Nadel und dem Schlauch direkt ins Gefäss aspiriert. Deshalb soll man, wie auch Saugmann empfiehlt, den Gasgehalt von Nadel und Schlauch bis Manometer möglichst gering machen, d. h. der Verbindungsschlauch zwischen Manometer und Nadel soll sehr kurz sein und ein dünnes Lumen haben. Würtzen (zit. Saugmann) hat deshalb empfohlen ein kleines Wassermanometer unmittelbar nach der Nadel einzuschalten.

Wenn bei der Operation keine Ausschläge vorhanden sind und Verdacht besteht, dass die Nadel unten durch irgend ein Partikelchen verstopft ist, muss man das Stilett oben einführen und vorsichtig durchstossen. Dabei kommt für kurze Zeit die Nadellichtung in Verbindung mit der Aussenluft, und wenn sich die Nadelspitze tatsächlich in einem Gefäss befindet, so ist in diesem Moment, wo die Lichtung durch das Stilett frei gemacht wird, die sub 1 a β angegebene Möglichkeit vorhanden, dass Embolie von der Aussenluft entnommen wird. Um diese Gefahr zu umgehen, hat Saugmann eine Nadel nach Art des Potainschen Troikarts angegeben, bei der das Stilett luftdicht durch einen Stöpsel läuft, also keine Kommunikationen zwischen Nadellichtung und Aussenluft eintreten kann.

Die sub 1 b angegebene Möglichkeit kann eintreten, wenn durch die Nadel oder das Stilett ein Gefäss mit negativem Druck im Lungengewebe selbst verletzt wurde und Nadel und Stilett entfernt sind. Diese Art von Embolieentstehung gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, weil viele Venae in der kranken Lunge durch Infiltration der Umgebung ihre Elastizität verloren haben und daher



nach Verletzung offen stehen bleiben, oder auch, weil sie wegen der umgebenden Gewebsverdichtung einer kommenden Nadelspitze nicht ausweichen können, wie das bei normalen Lungen wohl der Fall ist. Experimentell gelingt es (Brauer u. a.) nicht, in normalen Lungen durch Nadelstich mit Stickstoffeinblasung Gasembolie zu erzeugen: Die Gefässe weichen einfach in der normal elastischen Lunge aus.

Die Emboliegefahr durch die im infiltrierten Lungengewebe befindlichen verletzten Lungenvenae wird natürlich noch erheblich erhöht infolge der Dehnung der peripheren Lungenteile bei der oben erwähnten Operationslage: Dadurch wird die Venenwand noch stärker klaffen, und der Patient kann seiner eigenen Alveolarluft Gas entnehmen und sogar grosse Quantitäten Emboliegas in eine Vena saugen. Saugmann meint, dass dieser Entstehungsmodus von Gasembolie wahrscheinlich am häufigsten ist, und auch Brauer und Spengler erwähnen seine Möglichkeit in ihrem Fall 17. Darüber lässt sich streiten; aber ich glaube wohl, dass es, richtige Technik vorausgesetzt, bei Erstoperationen die Hauptursache von Embolie sein wird, bei Nachfüllungen dagegen nicht. Die meisten Fälle, in denen bei Erstoperationen „üble Zustände“ auftraten, ehe noch das Gas eingelassen wurde, müssen wohl auf diese Weise und nicht als Pleurareflex erklärt werden.

Eine Gasembolie kann auftreten nach 1 c, wenn ein vielleicht noch kleiner Pneumothorax besteht, und durch Nadel oder Stilett eine Vena in der Pleura costalis oder Pleura pulmonalis (resp. der Lungenperipherie) oder in einer Verwachsung verletzt wird. In der Hauptsache geht es dann hier, wie oben sub 1 b beschrieben, nur entnimmt der Patient durch die Venenwunde (welche auch wieder infolge der Operationslage abnorm stark klafft) das Emboliegas dem Pneumothorax. Die Sache kann hier noch gefährlicher werden als oben, wenn der Pneumothorax unter positivem Druck steht und das Gas infolgedessen noch in die klaffende Wunde gepresst wird.

Dass die Verletzung einer Vena in der Pleura costalis, also einer dem grossen Kreislauf angehörenden Vena, durch Gasembolie lebensgefährlich werden kann, habe ich oben schon erwähnt; wir kennen ja viele Todesfälle durch Luftembolie bei Verletzung der Venae des Halses, Uterus etc. Eine Embolie in einer Vena der Pleura costalis kann doch öfters vorkommen, weil sich dort nicht selten stark varikös erweiterte Venae vorfinden. Forlanini beschreibt solche Gefässknäuel und sinuösen Erweiterungen in den zirkumskripten Pleuritiden.



Bei unseren Pneumothoraxoperationen haben wir es nur zu oft mit mehr oder weniger verwachsenen Lungen zu tun, und es liegen dabei die Verhältnisse häufig sehr günstig für Emboliebildung in der Pleura oder event. vorhandenen, oft sehr gefässreichen Verwachsungen. Die Druckverhältnisse in den Pleuravenae können dann aber sehr kompliziert werden.

Gyot-Bourg und auch Ackermann haben in Verwachsungen bisweilen Kommunikationen zwischen Gefässen der Pleura costalis und der Lunge nachgewiesen; auch Forlanini erwähnt diese Kommunikationen. Ob dies begünstigend für Embolieentstehung ist oder nicht, scheint mir noch eine offene Frage. Saugmann, der wohl mit Recht in diesen Kommunikationen eine Entlastung des Lungenkreislaufes sieht (in dem Sinne, wie es auch bei Aszites zwischen Peritoneum und Bauchdecken vorkommt), hält sie nicht für emboliebegünstigend. Aber man kann auch sagen, dass diese von der Natur so gut gemeinten Heilmittel doch nicht für so abnorme Dinge wie mechanische Verletzung und frei vorhandenes Gas berechnet sind, und im allgemeinen wird man doch anerkennen müssen, dass je mehr Gefässe (und namentlich Venae) vorhanden sind, um so grösser auch die Emboliegefahr wird.

Normal befindet sich zwischen den beiden Pleurablättern eine Spur von Flüssigkeit, welche bei der Atmung ständig in die sich erweiternden und verengernden interkostalen Lymphbahnen gepumpt wird. Das gleiche findet bei den Venae der inneren Thoraxwand statt. Nicht nur die diastolische Saugkraft des Herzens und die durch Inspiration hervorgerufene Herabsetzung des Druckes im Thorax, sondern auch die rhythmischen Atmungsbewegungen der Thoraxwand wirken wie eine Pumpe auf den venösen Blutstrom der Pleura costalis.

Wenn nun bei der Pneumothoraxbehandlung eine Venenverletzung in der Pleura costalis oder einer damit verbundenen Verwachsung erfolgt, dann haben wir nicht nur rhythmisches Ansaugen durch Herz und Thoraxbewegung, sondern auch ein durch die Thoraxbewegungen hervorgerufenes rhythmisches Klaffen der Wunden, welches natürlich noch erhöht wird durch die schon wiederholt erwähnte Dehnung der Pleura infolge der Operationslage. Nach alledem ist die Emboliegefahr durch Verletzung einer Vena in der Pleura costalis oder einer Verwachsung keineswegs minimal.

Zink beschreibt einen Todesfall nach einer Nachfüllung und erklärt ihn durch Gefässverletzung der Thoraxweichteile; beweisend sind seine Argumente aber nicht, und die Embolie kann da auch sehr gut an ganz anderer Stelle erzeugt worden sein als dort,

wo die Punktion ausgeführt wurde. Durch den für eine zweite Nachfüllung ziemlich hohen Druck + 12 (Wasser?) kann sehr wohl eine Verwachsung losgerissen und an der Reissstelle die Embolie entstanden sein. Dafür spricht auch, dass die Patientin erst 10 bis 15 Sekunden nach dem Herausziehen der Nadel die ersten Embolieerscheinungen gezeigt hat.

Die sub 1 b und c erwähnten Möglichkeiten der Embolieentstehung sind nicht immer zu vermeiden; aber bei vorsichtigem Vorgehen werden sie doch nur selten auftreten.

In erster Linie muss man versuchen, eine Lungenverletzung dadurch zu vermeiden, dass man, namentlich bei Erstoperationen, nicht zu tief mit der Nadel oder dem Stilett vordringt. Saugmann hat bei mehr als 100 Fällen, in denen die Anlegung eines Pneumothorax gelungen ist, die Tiefe bis zum Pleuraspalt notiert und kam nie über 3 cm, gewöhnlich noch bedeutend weniger tief. Bei Nachfüllungen wird die freie Pleura costalis mitunter stellenweise erheblich verdickt oder bekommt Auflagerungen; daher kommt es, dass man bisweilen den Pneumothorax, welcher früher auf $2^1/_2$ cm tief lag, später erst bei $3^1/_2$—4 cm erreicht und dass man ihn vielleicht noch später, wenn die Verdickung geschwunden ist, wieder in geringerer Tiefe findet.

Zweitens darf ein Stilett nicht oder fast nicht (1 mm) die Nadelspitze überragen und das Durchstossen der Nadel mit dem Stilett soll nur mit äusserster Vorsicht vorgenommen werden. Es handelt sich doch nur darum, ein äusserst kleines Gewebsteilchen, welches die Nadellichtung unten verstopft, event. hinauszuschieben. Kraft ist dabei gerade so wenig am Platze, wie bei einer Iridektomie; man braucht bei Pneumothoraxoperationen sein Gehirn und nicht seinen Bizeps.

Drittens muss man darauf achten, dass die Nadel (auch bei Nachfüllungen!) nicht in allen Richtungen Bewegungen machen kann. Der Patient muss vollkommen ruhig liegen und sein nach oben geschlagener Arm soll bei Erstoperationen immer, und bei unruhigen Menschen auch bei Nachfüllungen durch einen Assistenten fixiert werden.

Auch darf man nur äusserst langsam und mit grossen Zeitunterbrechungen und immer nur in einer Richtung mit der Nadel in die Tiefe dringen, und die Nadel muss zwischen den sehr kleinen Tiefebewegungen mauerfest mit der Hand fixiert sein. Um das zu erleichtern, habe ich an meiner Nadel (welche, wie die Saugmannsche Nadel, ein Stilett nach Potainschem Prinzip hat) eine Stützplatte anbringen lassen.



Viertens soll der Patient möglichst gleichmässig und ruhig atmen, ihn tief atmen zu lassen ist ein Kunstfehler, wenn man nicht absolut sicher ist, dass man sich mit der Nadel in einem bestehenden Pneumothorax befindet, und auch dann noch ist es sehr selten wünschenswert. Aus den gleichen Gründen ist es auch falsch, künstliche Atmung durch Thoraxkompression oder Armbewegung zu machen, wenn bei einem „Unglück" bei Pneumothoraxbehandlung Asphyxie auftritt. In einem solchen Falle muss man vielmehr durch Faradisation der Nervi phrenici oder durch rhythmisches Hervorziehen der Zunge versuchen, normale Atemzüge hervorzurufen.

Fünftens soll man, wenn irgend möglich, jeden Stich für Nachfüllung immer ganz genau dort machen, wo die Anlegung und die vorhergehenden Nachfüllungen geschahen. Damit wird die Möglichkeit geringer, dass man in eine Verwachsung kommt. Ich habe Fälle gehabt, bei denen ich noch viele Monate nach der Anlegung jede Nachfüllung ganz genau durch den Stichkanal ausführte, durch den die Anlegung gelungen war. Man soll nicht vergessen, dass man durchaus nicht immer sicher ist, ein paar Millimeter von der früheren Stichstelle entfernt einen Strang zu treffen. Es sind oft, sogar gewöhnlich, viel mehr Verwachsungen vorhanden als man auch mit genauester Röntgenuntersuchung vermuten kann. Und weiss man aus Erfahrung, dass an einer Stelle keine Verwachsung vorhanden ist, dann soll man nicht an einer anderen Stelle probieren. Jede neue Stichstelle erhöht die Gefahr.

Sechstens kommt als allerhöchstes Gebot hinzu, dass man nie Gas einfliessen lassen soll, wenn man nicht absolut sicher ist, sich in dem freien Pleuraspalt zu befinden. Bei der Erstoperation müssen die Manometerausschläge ganz deutlich und auch im Exspirium absolut negativ sein, bevor man Gas einlässt. Bei Nachfüllungen kann es natürlich vorkommen, dass ein früher positiver Druck durch Gasresorption soweit herunter geht, dass eine Mittelstellung um den Nullpunkt herum im Pneumothoraxraum entsteht. Aber bei diesen Manometerschwankungen um Null herum muss man stets sehr aufpassen. Das gilt besonders für Erstoperationen, aber auch für Nachfüllungen, denn man sitzt dann oft mit der Nadel in der Lunge.

Arthur Mayer beschrieb neulich einen Fall, welcher nicht gut zu beurteilen ist, weil die Druckwerte nicht genau angegeben sind, aber welcher doch lehrreich ist. Mayer spricht nur von „Enddruck" 5 mm. Die Sektion ergab: „Beiderseits eine sehr feste Verwachsung beider Pleurablätter. Nur die linke Spitze ist frei;



die rechte Lunge ist mit der Brustwand und dem Herzbeutel vorn fest verwachsen."

„Bei dem Versuch, einen Pneumothorax rechts anzulegen, war zu Beginn geringer negativer Druck, am Ende und nachdem 1000 ccm Stickstoff eingeflossen sind, geringer, aber deutlicher positiver Druck." Das werden also wohl Lungenausschläge gewesen sein.

„1. Nachfüllung 1000 ccm Enddruck 5 mm
2. „ 1000 „ „ 4 „
3. „ 1000 „ „ 5 „
4. „ beim Einstossen der Nadel ist ein deutlicher Druck von 4 mm nachweisbar. Es strömen etwa 250 ccm Stickstoff ohne Schwierigkeit ein. Da machte Patient eine tiefe Atemexkursion, durch die die Nadel ein klein wenig gezerrt wird. Im selben Augenblick bricht Patient wie vom Blitz getroffen zusammen. Drei Stunden später Tod." Hier ist wahrscheinlich, wie auch die Sektion erwies, nie ein Pneumothorax von irgend welcher Bedeutung vorhanden gewesen, und die „Nachfüllungen" von jeweilen 1 Liter Stickstoff wurden ebenso wie bei der Erstoperation immer in die Lunge gespritzt, bis einmal der Stickstoff nicht durch die Bronchien entwich, sondern ganz oder zum Teil in eine verletzte Vena geriet und den Embolietod verursachte. Der Fehler ist also hier, dass man Stickstoff, und sogar grosse Quantitäten, eingelassen hat, ohne durch Röntgenuntersuchung sich versichert zu haben, dass überhaupt ein Pneumothorax bestand, und ohne durch einwandfreie Manometerausschläge gefunden zu haben, dass man sich in der freien Pleuraspalte befand.

Es ist mittelst Perkussion und Auskultation gar nicht immer leicht, ja sogar oft unmöglich, einen kleinen Pneumothorax nachzuweisen (Fall 17 Brauer-Spengler und die Fälle von Mayer, Orlowski etc.). Röntgenuntersuchung ist da absolut unumgänglich.

Absolut falsch ist es natürlich, wenn man, trotzdem man keine Ausschläge hat, unter Druck Gas einlässt, um die „verstopfte" Nadel frei zu machen oder die beiden Pleurablätter auseinanderzutreiben, denn kein Mensch kann mit der Nadel oder dem Stilett mit Sicherheit „fühlen", ob die Nadelspitze zwischen den Pleurablättern, in der Lunge oder in einer Pleuraschwarte sitzt.

Wellmann schreibt: „Treten die Schwankungen der Nadel aber nicht sofort ein, so hat sich uns auch folgendes Verfahren bewährt. Man stellt die Verbindung mit dem Tonometer ab und lässt eine kleine Menge, etwa 50 ccm, Stickstoff unter geringem Druck einlaufen. Verbindet man jetzt wieder mit dem Tonometer,



so zeigt die Nadel Schwankungen. Mitunter hilft auch ein geringes Verschieben der Kanüle." Nach dem oben Gesagten ist ein solches Vorgehen nicht erlaubt. Es kann einmal, es kann zehnmal gut gehen, aber es muss Todesfälle geben.

Es bleiben jetzt noch die sub 2 a und b angegebenen Möglichkeiten der Embolieentstehung zu besprechen, d. i. die Embolie, welche an einer von der Stichstelle entfernten Stelle eintritt. Ich bin davon überzeugt, dass gerade auf diese Weise die meisten Emboliefälle, namentlich bei den Nachfüllungen, entstehen. Es ist merkwürdig und ganz sicher auch für die wissenschaftliche Forschung nachteilig, dass die Kliniker und Patholog.-Anatomen, die Embolieentstehung hauptsächlich nur in der Umgebung des Stichkanals gesucht haben.

Schon der Umstand, dass die meisten Emboliefälle bei Pneumothoraxbehandlung nicht bei den Erstoperationen, sondern bei Nachfüllungen auftreten, sollte darauf hinweisen, dass die Embolieursache gewöhnlich nicht in der Verletzung der Lunge oder der Pleura costalis durch die Nadel liegt, denn bei Erstoperationen nach Forlanini-Saugmann ist doch die Möglichkeit einer Lungenverletzung viel grösser als bei einer Nachfüllung!

Gewöhnlich haben wir es bei Pneumothoraxbehandlung doch mit mehr oder weniger verwachsenen Lungen zu tun, und die ganze Behandlung ist ein allmähliches Ruhigstellen der Lunge durch allmähliches Lösen der Verwachsungen. Dass starke Verwachsungen durch Gasdruck gesprengt werden können, ist natürlich ausgeschlossen. Man denke einmal an die Kraft, welche man oft braucht, um bei einer Sektion die Lunge heraus zu nehmen! Leichte oder mittelstarke Verwachsungen werden jedoch durch ständig wirkenden positiven Druck doch noch sehr oft gelöst; aber auch das bleibt immer noch ein mehr oder weniger langsam und vorsichtig ausgeübter Gewaltakt, und wenn nun dort, wo die Verwachsung gerissen ist, eine nicht thrombosierte Vena liegt, dann ist die Möglichkeit einer Embolie vorhanden. Gerade diese gerissenen Wunden sind viel grösser und deshalb auch die Venenverletzungen dabei viel bedeutender als diejenigen, welche durch Nadelstich entstehen.

Aber die Sache wird dadurch noch viel gefährlicher, dass ein Verwachsungsstrang nicht immer an der kostalen Seite oder in der Mitte zerreisst, sondern oft an der pulmonalen Seite, oder dass, vielleicht noch öfter, die Lunge selbst an der Basis der Verwachsung einreisst. Denkt man sich (Fig. 1) in einer kranken Lunge bei A einen peripheren Krankheitsherd, dann wird erst recht in der Nähe bei B durch reaktive Entzündung eine zirkumskripte Pleuritis



entstehen, welche, wie auch Forlanini betont, oft eine sehr gefässreiche Schwarte verursachen kann. Wird nun ein künstlicher Pneumothorax angelegt, dann wird die Verwachsung A, B in Fig. 1

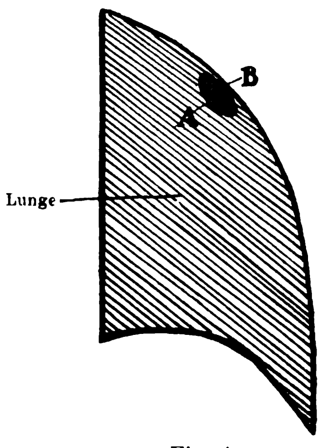


Fig. 1.

zu einem Strang A, B (Fig. 2) ausgezogen werden, und wenn nun der Druck im Pneumothoraxraum hoch genug ist, dann kann dieser Strang losgerissen werden bei B oder Einreissen bei C; aber es

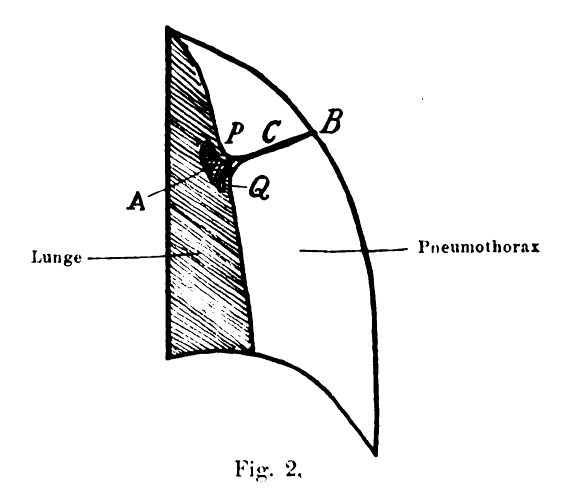


Fig. 2.

kann auch (da die Pleuraadhäsionen gewöhnlich sehr zäh sind) sehr leicht vorkommen, dass das morsche, kranke Lungengewebe in der Umgebung des Krankheitsherdes A, also bei P oder Q einreisst. Dass ein solcher Riss im kranken Lungengewebe (wir haben oben gesehen, wie an solchen Stellen die Venae wegen der um-

liegenden Infiltration schlecht kollabieren können), namentlich bei positivem Pneumothoraxdruck grosse Emboliegefahr bringt, ist ohne weiteres klar.

Da die Verwachsungen a priori leicht (nach dem hier angegebenen Modus) von der Pleura costalis nach der Umgebung eines Krankheitsherdes gehen und dann nur zu oft das kranke Lungengewebe an der Basis des Stranges schwächer ist als der Strang selbst, so wird es wahrscheinlich öfters vorkommen, dass ein Strang an der pulmonalen Insertion abbricht als an der kostalen Seite oder in der Mitte.

Würtzen und Kjer-Petersen (zit. v. Muralt) beschreiben einen Fall, in welchem während der Einfüllung der Druck nach 400 ccm 58, nach weiteren 100 ccm nur 13 betrug. „Gleichzeitig spürte der Patient, wie ihm Gas durch die Nase entwich. Durch den hohen Druck war die Wand einer Kaverne eingedrückt worden.“ Die Erklärung halte ich nicht für richtig; es wird da vielmehr wohl in der Nähe einer Verwachsung ein Lungenriss, event. mit Eröffnung einer Kaverne, entstanden sein, weil infolge des hohen Druckes nicht der Strang, sondern das morsche Lungengewebe nachgegeben hatte. Falls bei A (Fig. 2) eine Kaverne sitzt, ist bei hohem Druck nicht nur die Emboliegefahr gross, sondern es besteht auch die weitere grosse Gefahr, dass im Pneumothoraxraum eine Kaverne durchbricht.

Wenn bei einer Erstoperation oder einer Nachfüllung durch „energisches“ Vorgehen der Druck zu schnell und zu stark erhöht wird, dann kann das immer gefährliche Losreissen von Verwachsungen während der Operation stattfinden (plötzliches Sinken des Druckes) und unter Umständen die Embolie direkt hervorgerufen werden.

Es kann aber auch vorkommen, dass durch höheren Druck eine Verwachsung wohl maximal gespannt ist, aber noch nicht reisst, und dass dieses Zerreissen erst später infolge von Lagewechsel des Patienten, Husten, Niesen, Pressen bei Defäkation etc. erfolgt. Auf diese Weise sind dann häufig die Fälle zu erklären, in denen erst längere Zeit nach der Operation die Embolieerscheinungen auftraten. Der Fall 2 von Sundberg, in dem drei Stunden nach der 19. Nachfüllung der Tod erfolgte und 2—3 Minuten nach der Beendigung der Operation die ersten Störungen auftraten, ist wahrscheinlich auch durch das Zerreissen eines Stranges oder der Lunge an einer von der Punktionsstelle entfernten Stelle zu erklären.

Gerade weil plötzliche Drucksteigerungen gefährlich sein können, darf ein Patient auch während oder kurz nach einer Operation oder Nachfüllung nicht husten.

Dass bei Lösung von Verwachsungen nicht öfters, oder sogar gewöhnlich, Embolie entsteht, ist dadurch zu erklären, dass die Venae in den gezerrten Verwachsungen und in den entsprechenden Abschnitten der Lunge und Pleura schon vorher thrombosieren oder atrophisch werden. Gerade deshalb soll man bei Erstoperationen wie bei Nachfüllungen nicht zu viel Gas geben und nicht zu viel Druck anwenden. Es ist besser, nicht zu grosse Quantitäten und öfters, als auf einmal viel zu geben.

Man muss ja häufig, um störende Verwachsungen zu beseitigen, höheren Druck anwenden, aber das soll man ja nicht zu gewaltsam tun, indem man in einer Sitzung viel Druck und viel Gas gibt. Es ist in solchen Fällen besser, den Pneumothorax durch öfter wiederholte Nachfüllungen ständig unter positivem Druck zu halten. Wenn das nach längerer Zeit nicht genügt, muss man, bei jeder Nachfüllung, sehr vorsichtig den Druck ein wenig steigern. Durch diesen ständig wirkenden, erhöhten Druck gibt man den Venae in den gezerrten Teilen Gelegenheit, zu atrophieren oder zu thrombosieren. Ausserdem kann man auf diese Weise oft noch viele Verwachsungen langsam und ohne Nachteil brechen, die bei schneller und erheblicher Drucksteigerung einreissen würden. Man sollte immer bedenken, dass jede Verwachsungslösung die Möglichkeit von Gefässverletzungen mit sich bringt, und dass jedes verletzte Blutgefäss, welches mit Gas in Berührung kommt, eine Lebensgefahr für den Patienten bedeutet. Leider wird gerade in dieser Hinsicht noch viel gesündigt und bei Pneumothoraxbehandlung oft „non arte sed vi“ operiert.

Dagegen geht Knoll entschieden zu weit, wenn er das Sprengen von Verwachsungen unter Druck für einen Kunstfehler hält. Nicht der positive Druck ist die grosse Gefahr, sondern das zu schnelle Steigern des Druckes, wobei dem Körper nicht die Zeit gegeben wird, sich durch Thrombosieren der gefährdeten Venae etc. zu akkommodieren. Saugmann hat vollkommen recht, wenn er sagt: Überhaupt hat mich die Erfahrung gelehrt, dass man in der Pneumothoraxbehandlung nur bei milden Mitteln etwas erreicht. Kommt man nicht mit vorsichtigen sanften Versuchen vorwärts, gelingt es auch nicht durch Gewalt, mit dieser kann man aber sehr leicht Schaden anrichten.“

Daher halte ich auch mit Ruediger Holmgrens Vorschlag für nicht richtig, dort, wo ein freier Pleuraspalt nicht ge-



funden wird, durch kräftiges Einspritzen von Kochsalzlösung zu versuchen, die Lunge wegzupressen und auf diese Weise einen lokalen Hydrothorax zu bilden, aus welchem man dann später einen Pneumothorax machen kann. Man kann auf diese Weise, wie auch Fall 3 von Sundberg lehrt, doch an irgend einer Stelle die kranke Lunge verletzen und diese Verletzung kann die Ursache von Embolie aus Alveolarluft oder aus dem nachfolgenden Pneumothorax werden. Ausserdem dürfte es wohl nur sehr selten gelingen, einen Pneumothorax nach Holmgren anzulegen, wenn es nach Forlanini-Saugmann nicht möglich war.

Wir können das vorher Gesagte kurz dahin zusammenfassen, dass die Embolie bei technisch gut ausgeführten Erstoperationen nach Forlanini-Saugmann am häufigsten durch Lungenverletzung mit nachfolgendem Luftansaugen aus Alveolarraum entsteht, aber dass bei Nachfüllungen die meisten Embolien an einer vom Stichkanal entfernten Stelle auftreten durch Losreissen von Verwachsungen mit nachfolgender Gasaspiration in noch nicht atrophierte oder thrombosierte Venae. Diese letzte Entstehungsart einer Embolie kann natürlich bei der Sektion nur zu leicht übersehen werden.

Nebenbei möchte ich noch bemerken, dass das Losreissen von Verwachsungen auch wohl die Hauptursache für die Entstehung von Exsudaten bei Pneumothorax sein wird. Die bis dahin eingekapselten tuberkulösen Herde an der Lungenperipherie oder auf der Pleura costalis und pulmonalis werden aufgerissen, und die mobilisierten Tuberkelbazillen verursachen durch Aussaat auf die Pleura das Exsudat.

Wieviel Druck man nun eigentlich beim Pneumothorax anwenden darf, lässt sich im voraus und im allgemeinen nicht sagen. Es gibt Fälle, in denen + 6 cm Wasser zu viel ist, und es gibt Fälle, in denen man ruhig + 30 cm Wasser überschreiten kann.

Knoll meint, dass dort, wo unter geringem Druck (theoretisch ± 0 cm Wasser) der totale Kollaps der Lunge nicht zustande kommt, eine intrathorakale Kollapstherapie ausgeschlossen ist, und dass man dann zu operativen Massnahmen schreiten muss. Diese Auffassung halte ich, und wahrscheinlich auch die meisten Spezialkollegen mit mir, entschieden für unrichtig. Man kommt in vielen Fällen sicher nicht aus, ohne ständig mehr oder weniger positiven Druck anzuwenden. Die Gefahren bei extrapleuralen Operationen sind doch viel grösser als diejenigen eines mit Mass angewendeten positiven Druckes in der Pleurahöhle.

Brauer und Spengler warnen auch vor übermässig hohem Druck, aber sie sagen doch, dass man bis 45 mm Hg und mehr allmählich applizieren kann, wenn man einen abgesackten Pneumothoraxraum vor sich hat, und wenn man Verwachsungen lösen will. Bei der Erstoperation geben diese Autoren $^1/_2$—1 Liter und bei der ersten und zweiten Nachfüllung oft anstandslos 1—$1^1/_2$ Liter.

v. Muralt teilte früher einen Fall mit, in dem er bei der Erstoperation gleich 2 Liter Stickstoff einfüllte. Jetzt gibt er gewöhnlich bei Erstpunktionen 300 bis höchstens 500 ccm und lässt dabei den Druck noch negativ bleiben. Nachfüllungen betragen bei ihm gewöhnlich 200 bis 400, nur selten bis 600 ccm, wobei der Druck nur schwach positiv (einige ccm Wasser) werden soll. Bei partiellem Pneumothorax kommt er nur selten bis + 40 cm Wasser.

Bosshart erwähnt mehrere Fälle, in denen ein ziemlich starker positiver Druck notwendig war, um das gewünschte Resultat zu erhalten, z. B. einen Fall, in dem die Patientin immer fieberte, bis sie endlich bei Druck von 40—50 cm Wasser fieberfrei wurde. Mehrere Kollegen geben unter Umständen sehr hohen Druck; einer erzählte mir, dass, als einmal bei einer Nachfüllung das Quecksilbermanometer eingeschaltet wurde, das Quecksilber aus dem offenen Schenkel spritzte, und dass dabei der Patient ruhig atmete! Saugmann gibt bei Erstoperationen 200—250 ccm, nie aber mehr als 300 ccm; bei inkomplettem Pneumothorax geht er gelegentlich bis zu + 30 und + 40 cm Wasser.

Forlanini gibt bei Erstoperationen 200—300 ccm, Zinn und Geppert 500—600 ccm.

Bei Fall 3 von Sundberg wurde bei der Anlegung des Pneumothorax nach Holmgren ein „freier Pleuraraum nicht angetroffen und doch mit grosser Schwierigkeit 30 ccm physiologische Kochsalzlösung eingeführt". „Danach mit Doppelballon 200 ccm Stickstoff; dazu war ein Druck von 20 cm Hg erforderlich." Patientin ist darauf noch nicht gestorben, sondern 15 Minuten nach einer vierten Nachfüllung, wobei auch „freie Pleura" nicht angetroffen wurde.

Bei Anlegung eines Pneumothorax gebe ich auch (Blutung als Indikation natürlich ausgenommen) selten mehr als 300 ccm und steigere bei den Nachfüllungen (welche gewöhnlich 150—400, nur selten bis 700 ccm betragen) auch nur langsam den Druck.

Das zu schnelle Steigern des Druckes ist natürlich nicht nur dadurch gefährlich, dass Verwachsungen schroff losgerissen werden können und dadurch die Gefahr der Embolie, des Kavernendurch-



bruches und eines Exsudats entsteht, sondern auch durch den Druck auf Herz und Mediastinum (man denke an die „schwachen Stellen" im Mediastinum von Nitsch) und durch die Gefahr der Sputumaspiration durch die gesunde Seite (zu starkes Auspressen der kranken Lunge).

Schliesslich möchte ich noch zwei Sachen erwähnen, die zwar von nebensächlicher Bedeutung sind, in der Fachliteratur aber doch Verwirrung stiften können.

Einmal vergessen die Herren Autoren in ihren Publikationen häufig mitzuteilen, ob sie Wasser- oder Quecksilbermanometer gebrauchen: sie schreiben einfach $+1$ und $-1^1/_2$, und niemand kann wissen, ob es sich um Wasserzentimeter oder um Quecksilber-

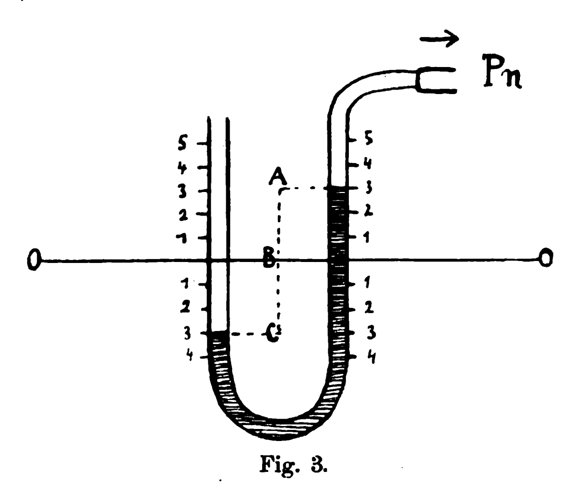


Fig. 3.

zentimeter oder Millimeter handelt. Diese Unsicherheit macht es oft unmöglich, einen Fall richtig zu deuten.

Sodann ist mir bekannt, dass es Kollegen gibt, die den Manometerstand unrichtig ablesen resp. deuten. Man gebraucht gewöhnlich ein Manometer, wie nebenbei skizziert. Steht nun das Wasser bei A auf 3, dann steht es in dem andern Schenkel natürlich auch auf 3 unterhalb 0, wenn, wie es sein sollte, das Wasser beiderseits auf 0 steht, so lange beide Seiten des Manometers mit der Aussenluft kommunizieren. Aber wenn das Wasser bei A auf 3 steht, ist der Druck im Pneumothoraxraum nicht -3 (wie viele Kollegen angeben), sondern -6, denn der Druck wird natürlich durch die Niveaudifferenz (A C) bestimmt und nicht durch die Entfernung A B, die Entfernung des Wassers vom Nullstrich. Die Kollegen, welche die Entfernung A B als Druck angeben, irren sich um 100 %: sie geben nur die Hälfte an.



Hat man die Skala, wie es gewöhnlich der Fall ist, in Zentimeter eingeteilt, dann soll man also beim Ablesen immer die Ziffer verdoppeln, oder, wenn man das nicht will, die Skala in halbe Zentimeter einteilen, wie ich es habe machen lassen. Dann entspricht jede halbe Zentimeterziffer dem tatsächlichen Druck in Zentimeter Wasser.

Literatur.

Ackermann, Die Pseudoligamente der Pleura und ihre Bedeutung für die Zirkulation. Tagblatt der 62. Versammlung der Naturforscher und Ärzte zu Heidelberg 1889.

J. Bossart, Künstlicher Pneumothorax bei einem Fall von Lungentuberkulose, kompliziert mit Diabetes und Albuminurie. Korrespondenz-Blatt f. Schweizer Ärzte 1914. Nr. 49.

Brauer, Erfahrungen und Überlegungen zur Lungenkollapstherapie. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 12.

Brauer und Spengler, Erfahrungen und Überlegungen zur Lungenkollapstherapie. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 14. 1909.

Brauer, Behandlung der einseitigen Lungenphthise mit künstlichem Pneumothorax. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 7.

Derselbe, Die Behandlung chronischer Lungenkrankheiten durch Lungenkollaps. Therapie der Gegenwart 1908.

Deneke, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 17.

Dluski, Beitrag zum künstlichen Pneumothorax. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 33.

Forlanini, Versuche mit künstlichem Pneumothorax der Lungenphthise. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 5.

Derselbe, Zur Behandlung der Lungenschwindsucht durch künstlich erzeugten Pneumothorax. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 35.

Derselbe, Die Medikationen und Technik des künstlichen Pneumothorax bei Behandlung der Lungenschwindsucht. Therapie der Gegenwart 1908.

Holmgren, Ein Beitrag zur Technik der Kompressionsbehandlung bei Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 36.

Kleinschmidt, Experiment. und klinische Untersuchungen über Luftembolie. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1912. 41 Kmp.

Knoll, Betrachtungen zur intra- und extrapleuralen Kollapstherapie bei Lungenphthise. Korrespondenz-Blatt f. Schweizer Ärzte 1914. Nr. 27.

Arthur Mayer, Über einen Todesfall bei der Nachfüllung eines künstlichen Pneumothorax durch Luftembolie in eine eigenartig konfigurierte Lunge. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 33. Heft 1.



L. v. Muralt, Die Behandlung schwerer einseitiger Lungentuberkulose mit künstlichem Pneumothorax. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 50—51.

Derselbe, Manometrische Beobachtungen bei der Ausübung der Therapie des künstlichen Pneumothorax. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 18.

Nitsch, Die „schwachen Stellen des Mediastinums etc." Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 18.

W. Orlowski und Fofanow, Zur Pathogenese der pleuralen Eklampsie bei Anlegung eines künstlichen Pneumothorax. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 30.

Ruediger, Zur Kollapstherapie der Lungentuberkulose. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 18.

Sauerbruch, Zur Pathologie des offenen Pneumothorax und die Grundlagen zu seiner Ausschaltung. Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. Bd. 13. 3.

Saugmann, Zur Technik des künstlichen Pneumothorax. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 13. Heft 3.

Sundberg, Drei Todesfälle mit Obduktion nach Behandlung von Lungentuberkulose mit künstlichem Pneumothorax. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 26.

Wellmann, Klinische Erfahrungen in der Behandlung mittelst künstlichen Pneumothorax. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 18.

Wever, Zerebrale Luftembolie. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 31.

Würtzen und Kjer-Petersen, Traitement de la tuberculose pulmonaire par le pneumothorax artificiel. La Revue internationale de la tuberculose. Vol. 16. Nr. 5. 1909.

Wolf, Über Luftembolie. Virchows Archiv Bd. 147.

Zink, Über einen in seiner Entstehungsweise eigenartigen Fall von Stickstoffembolie. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 25.

Zinn und Geppert, Beitrag zur Pneumothoraxtherapie der Lungentuberkulose. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 33.






MINITEX
Minnesota Library Access Center
9ZAR05D17S07TFP